

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON**

**MEDECINE**

**U.E.R. ALEXIS CARREL**

**année 1979 N° 120**

**CHORIORETINITES ET AUTO-IMMUNITE**

**CONTRE LA RETINE**

**T H E S E**

**présentée**

**à l'Université Claude Bernard-LYON**

**et soutenue publiquement le 29 Mars 1979**

**pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**par**

**Charles REMY**

**Interne des Hôpitaux**

**né le 28 Mai 1949**

**à SAINT-DIZIER (Haute-Marne)**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554205\\_0006](https://archive.org/details/IA41554205_0006)





## UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

-----

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

--

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

--

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR

---

ALEXIS CARREL - Professeur MORNEX R.

GRANGE BLANCHE - Professeur SALLE B.

LYON NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Professeur MORGON A.

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET  
Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLOT Geneviève

-----



## RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA

FACULTE ALEXIS CARREL  
-----1er CYCLE :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain  
 Biologie - M. le Professeur GIROD Christian  
 Chimie-Biochimie - M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique - M. le Professeur GIROD Christian  
 Mathématiques-Statistiques - M. le Professeur SITE Jean  
 Physiologie - M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé  
                   M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé  
 Physique-Biochimie - M. le Professeur BERGER Michel  
 Psychologie médicale - M. le Professeur GUYOTAT Jean  
 Sciences Sociales et Economie Médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel  
                                   M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé  
 Bactériologie - M. le Professeur FLEURETTE Jean  
 Cardiologie - M. le Professeur GONIN André  
                   M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre  
 Chirurgie digestive - M. le Professeur MAILLET Paul  
 Chirurgie infantile - M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé  
 Chirurgie osseuse-Orthopédique - M. le Professeur de MOURGUES Georges  
                                   M. le Docteur COMTET Jean-Jacques, Maître de  
                                                                   Conférences Agrégé  
 Dermatologie - M. le Docteur PERROT Henri, Maître de Conférences Agrégé  
 Endocrinologie - M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé  
 Gastro-Entérologie - M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé  
 Génétique générale - M. le Professeur HERMIER Michel  
 Gynécologie - M. le Professeur ROCHET Yves  
                   M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé  
 Hygiène : M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé  
 Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur agrégé du Val de Grâce  
 Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis



Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie - M. le Professeur FRANCOIS Bernard

Neuro-chirurgie - M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel

M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique - M. le Professeur GARMIER René

Ophtalmologie - M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie - M. le Docteur BATTISTI Marie-Rose, chef de travaux

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. le Docteur EVREUX Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie - M. le Professeur TOURAINE Roger

M. le Docteur BERNARD Jean-Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie - M. le Professeur GUYOTAT Jean

M. le Docteur MARIE-CARDINE Michel, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie - M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie - M. le Professeur MEUNIER Pierre

Sémiologie chirurgicale - M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Sémiologie médicale - M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie - M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation fonctionnelle - M. le Docteur EYSSETTE M.

Maître de Conférences Agrégé

Traumatologie, Chirurgie générale - M. le Docteur SPAY Georges, Maître de Conférences

Agrégé

M. le Docteur TISSOT Etienne, Maître de

Conférences Agrégé

Urgence-Réanimation - M. le Professeur DELEUZE Raymond

Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. le Docteur PERRIN Paul



*Examineurs de la Thèse,*

*Président,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVE HUGONNIER

*Assesseurs,*

MADAME LE PROFESSEUR MIREILLE BONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LUC DURAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEAN CLAUDE MONIER



*Je dédie ce travail,*

*A MON PERE,*

*A MA MERE,*

*A MON FRERE,*

*A MA FAMILLE,*

*A MES AMIS,*



*A Notre Maître et Président de Thèse,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE HUGONNIER*

*Nous avons admiré son honnêteté intellectuelle, la rigueur de son esprit et la richesse de son expérience clinique.*

*Il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance.*

*Nous le remercions de bien vouloir présider cette Thèse, et le prions d'accepter le témoignage de notre reconnaissance.*



A Notre Maître et Juge,

MADAME LE PROFESSEUR MIREILLE BONNET

*Dont nous apprécions la qualité de l'enseignement, la rigueur et la précision de l'analyse sémiologique.*

*Ses grandes qualités intellectuelles, son esprit d'entreprise et de recherche qui animent toutes ses activités, en font un de Nos Maîtres les plus attachants.*

*Nous l'assurons de notre admiration et de tout notre respect.*

A Notre Maître et Juge,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LUC DURAND

*Nous le remercions de nous avoir fait part de son expérience chirurgicale, dont nous admirons la perfection et l'efficacité, et de nous avoir encouragé dans la réalisation de ce travail.*

*Nous l'assurons de notre gratitude et de notre attachement.*

A Notre Maître et Juge,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEAN CLAUDE MONIER

*Un certificat d'Immunologie en Biologie humaine passé dans son Laboratoire nous a permis de reconnaître ses brillantes qualités de chercheur et son esprit scientifique toujours en quête de nouveauté.*

*Grâce à ses conseils, nous avons pu mener à bien ce travail.*

*Qu'il trouve ici, l'expression de notre profonde admiration et de nos remerciements les plus sincères.*



*A Nos Maîtres en Ophtalmologie,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BONAMOUR,*

*Qui nous a accueilli dès le début de notre Internat. Nous avons apprécié son immense culture médicale, la chaleur de son accueil et sa simplicité. Nous lui témoignons tout notre respect.*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE PAUPERT-RAVAULT,*

*Dont nous apprécions la cordialité, l'humour et le bon sens clinique. Nous le prions d'accepter le témoignage de notre reconnaissance.*

*MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES ROUGIER,  
Ophtalmologiste des Hôpitaux,*

*Nous avons apprécié sa bienveillance et ses grandes qualités humaines. Nous l'assurons de notre reconnaissance.*

*MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND ETIENNE,  
Ophtalmologiste des Hôpitaux,*

*Nous admirons son érudition et l'enthousiasme de son esprit. Nous le prions de croire à l'assurance de notre reconnaissance.*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ JEAN MAUGERY*

*Nous regrettons de n'avoir pu travailler sous son autorité. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde estime.*



*A Nos Maîtres dans les Hôpitaux,*

*Stages hospitaliers,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GONIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MANSUY

MESSIEURS LES DOCTEURS P. BRET, A. ANJOU, L. CHOLLAT, J. DUQUESNEL

MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. BOBILLON

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE

*Internat,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BONAMOUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HUGONNIER

MADAME LE PROFESSEUR M. BONNET

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ROUGIER

*A Nos Maîtres en Biologie Humaine,*

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHOPIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. COLOBERT

MADAME LE PROFESSEUR D. GAUTHERON

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MICHEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J.C. MONIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUINCY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J.P. REVILLARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. THIVOLET

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.J. VALLON



A Madame le Docteur S. HUGONNIER-CLAYETTE  
Directrice de l'Ecole d'Orthoptique de Lyon,

Nous la remercions de son enseignement et de la gentillesse de son accueil.

A Mesdames les Docteurs C. BONGARD et M. BOURRON.

Aux Docteurs J. AUDIBERT, I. BONNET, C. BARUT, J. CHARLEUX, P. MAGNARD,  
J. MONTIBERT.

Aux Chefs et Anciens Chefs de Clinique, Assistants des Hôpitaux de Lyon,

J.D. GRANDE, D. GOUDOT, C. MAGNARD, J. MARION, A. PLOTON, N. TAILLANTER,  
C. TREPSAT, E. VADOT, J.C. VILLEN.

A Nos Amis Internes et Anciens Internes des Hôpitaux de Lyon,

P. BEGOU, M. BERNARD, J. BERTRAND, J. BIROT, D. DUCOURNAU, P. GALLE, B. GARNIER,  
F. HABOZIT, A. HULLO, D. LEROY, M. ROUSSILLE, L. SAUNIER, J. TAPISSIER.

A Mesdames les Médecins Anesthésistes,

M.C. BRUN, M.F. LUBRANO, D. MUGUET, L. PAYAN, C. SPIERS.

Aux Elèves de Diplôme d'Ophtalmologie.

Aux Soeurs et Infirmières des Services d'Ophtalmologie de Lyon,

A Soeur L. SESIA,

A Mesdames F. BEARZI, F. CATHELIN, H. CHEVILLARD, H. COTTAZ, C. DUROULLE,  
D. EVRARD, L. GAUQUIER, M.E. MANTELIN, F. PAUGET.



*A Mesdames et Mesdemoiselles les Orthoptistes et Monitrices de l'Ecole  
d'Orthoptique de Lyon,*

*M.L. ARDOUIN, M. BONGRAND, J. CAPRILI, T. CLAYETTE, N. QUAGLIOZZI,  
M.P. RAVAUULT, M. RAYDELET.*

*A Mesdames et Mesdemoiselles les Secrétaires,*

*S. DE LAROCHE, P. DEHESTRU, M.T. HOFFMANN, N. PERRIN, F. POMMARAIS, H. VIAL.*

*A Nos Amis du Laboratoire de Médecine Préventive et Hygiène (Pr. SEPETJIAN),*

*J.J. ABRIL, P. CHAVALLIER, N. CORVET, A. MOREIRA, M. PERRAUD, D. RIGAL,  
M. SEIGNOT, G. SOUWEINE, D. TILLE.*

*Nous remercions Monsieur Jean-Pierre FAURE (Clinique Ophtalmologique de l'Hôtel  
Dieu de Paris - Pr. G. OFFRET) de son aimable concours à la réalisation de  
ce travail.*

*Nous remercions Monsieur le Pr. R. CREYSSEL d'avoir mis son Laboratoire à  
notre disposition.*

*Nous remercions le SERVICE DE DOCUMENTATION DES LABORATOIRES CHIBRET pour  
son aide dans l'établissement de la bibliographie.*



UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
MEDECINE  
U.E.R. ALEXIS CARREL

---

1979

CHORIORETINITES ET AUTO-IMMUNITE  
CONTRE LA RETINE

T H E S E

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

par

C h a r l e s   R E M Y  
Interne des Hôpitaux



## S O M M A I R E

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| NOTIONS PRELIMINAIRES D'IMMUNOLOGIE                                 | 2  |
| L'AUTO-IMMUNITE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE EN OPHTALMOLOGIE          | 3  |
| I - ASPECT EXPERIMENTAL                                             | 3  |
| 1. L'uvéô-rétinite auto-immune expérimentale                        | 3  |
| 2. L'uvéite phako-antigénique                                       | 12 |
| II - ASPECT CLINIQUE                                                | 13 |
| ESSAI SUR L'AUTO-IMMUNITE CONTRE LA RETINE DANS LES CHORIORETINITES | 17 |
| I - INTRODUCTION                                                    | 18 |
| II - MATERIEL ET METHODES                                           | 20 |
| A. Les patients                                                     | 20 |
| B. Le test de migration leucocytaire                                | 21 |
| 1. Préliminaire théorique                                           | 21 |
| 2. Protocole expérimental                                           | 21 |
| C. L'immunofluorescence indirecte sur coupe de rétine               | 24 |
| 1. Principe de l'immunofluorescence indirecte                       | 24 |
| 2. Protocole expérimental                                           | 25 |
| III - RESULTATS                                                     | 27 |
| A. Tableaux généraux                                                | 28 |
| B. Le test de migration leucocytaire                                | 34 |
| C. Relation entre immunofluorescence et index de migration          | 39 |
| D. Corrélations avec les autres antigènes                           | 46 |
| E. Remarque sur la toxoplasmose                                     | 53 |



|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| IV - DISCUSSION                                                      | 54 |
| A. Le test de migration leucocytaire                                 | 54 |
| B. L'immunofluorescence indirecte                                    | 55 |
| C. Relation entre immunofluorescence et test de migration            | 56 |
| D. Corrélations avec les autres antigènes                            | 56 |
| E. Confrontation entre test de migration et sérologie toxoplasmiques | 57 |
| F. Valeur et signification de la réaction auto-immune                | 57 |
| V - CONCLUSION                                                       | 60 |
| BIBLIOGRAPHIE                                                        | 62 |

---



## NOTIONS PRELIMINAIRES

## D'IMMUNOLOGIE

L'immunologie peut se définir comme étant la reconnaissance du soi et du non soi. Son étude est centrée par les propriétés du système lymphoïde, macrophages, lymphocytes B sécréteurs d'anticorps (immunité humorale) et lymphocytes T (immunité cellulaire).

La réponse immunitaire est spécifique. Un lymphocyte reconnaît un antigène bien déterminé pour lequel il possède un récepteur membranaire spécifique.

En égard à la foule d'antigènes naturels, il existe une multitude de populations lymphocytaires, les clones.

Pour certains, des fautes de copie lors des réplifications successives et nombreuses du matériel génétique d'un premier lymphocyte, expliqueraient le grand nombre des spécificités antigéniques (théorie de la mutation somatique).

Pour d'autres, la cellule immunitaire primitive pourrait répondre à tous les antigènes, hypothèse plausible car il suffirait d'un million de gènes, ce qui ne représente que dix pour cent du génome (théorie de la mutation germinale).

Actuellement, on considère que les parties variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, responsables de la spécificité anticorps, sont chacune codées par trois cents gènes différents, autorisant cent mille combinaisons. Il suffit de dix gènes de "jonction" entre parties variable et constante pour atteindre un million de combinaisons.

Les lymphocytes B sont produits par la moelle osseuse etensemencés par voie sanguine dans les organes lymphoïdes périphériques (aires thymo-indépendantes des ganglions, de la rate, des amygdales ...) où ils vont être stimulés par leur antigène spécifique.

Ils se transforment alors en lymphoblastes activés et prolifèrent, puis deviennent des plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (IgM d'abord puis IgG ou IgA ou IgE ou IgD).



Il existe deux types de réponse humorale :

- . La cellule B se suffit à elle-même pour élaborer un anticorps face à un antigène ; on dit que cette réponse est thymo-indépendante.
- . La cellule B nécessite l'aide d'un lymphocyte T. La réponse est thymo-dépendante. Un macrophage présente dans ce cas l'antigène aux cellules T, (antigène simple, polymérisé, transformé ou lié à un ARN).

Cette coopération cellulaire entre un lymphocyte B et un lymphocyte T (dit "helper") s'établit par des facteurs solubles, spécifiques ou non spécifiques, vis à vis de l'antigène, pour lesquels la cellule B possède des récepteurs dont l'activation entraîne sa différenciation et sa prolifération.

L'expression des gènes d'histocompatibilité pourrait intervenir dans la nature de ces récepteurs de membrane, ce qui expliquerait l'association de maladies immunitaires particulières à certains groupes tissulaires.

Les anticorps produits appartiennent à diverses classes :

- . IgM et IgG sériques,
- . IgA sécrétoires,
- . IgE tissulaires de l'anaphylaxie fixées sur des mastocytes ou des basophiles,
- . IgD fixées sur la membrane de certains lymphocytes.

Leurs actions sont multiples :

- . Le plus souvent favorables,
  - la combinaison antigène/anticorps (immun complexe) active le système sérique du complément dont on connaît les propriétés lytiques vis à vis de certaines cellules ou bactéries ;
  - neutralisation d'antigènes (toxines tétanique, diphtérique, botulique) ; facilement phagocytée par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (opsonisation).
  - Ils peuvent masquer les antigènes d'une cellule d'organe greffé et la soustraire à l'action de lymphocytes cytolytiques (anticorps bloquants).
- . Mais leur action est parfois néfaste,
  - les anticorps bloquants en recouvrant une cellule cancéreuse empêchent sa destruction par les lymphocytes cytolytiques et permettent sa prolifération.
  - Dans le cadre de l'anaphylaxie (choc anaphylactique).
  - Au cours des maladies à immuns complexes circulants (glomérulo-néphrites).

Les lymphocytes T proviennent de la moelle osseuse, passent par le thymus, très développé chez l'enfant lors de la mise en place du système immunitaire, où ils



deviennent immunocompétents au contact des cellules épithéliales thymiques (sécrétion de thymosine).

Les lymphocytes T colonisent les organes lymphoïdes périphériques (aires thymo-dépendantes) et recirculent constamment dans le sang et la lymphe (cycle hémolympatique) à la recherche de leur antigène spécifique.

Lorsqu'ils le rencontrent, ils se différencient (transformation lymphoblastique) et prolifèrent formant un clone.

Les lymphocytes T forment une population très hétérogène. Il existe en effet :

- . Des lymphocytes T aidant les lymphocytes B à élaborer leurs anticorps, ce sont les cellules T "helper" ou coopérantes.

- . Des lymphocytes T cytolytiques possédant des sites spécifiques de reconnaissance vis à vis des antigènes de surface du complexe majeur d'histocompatibilité d'une cellule étrangère qu'ils vont détruire par contact direct.

Certains auteurs pensent que les lymphocytes T représentent une partie des cellules K (killer) qui sont capables de lyser des cellules recouvertes d'anticorps.

- . Les lymphocytes T de la réaction d'hypersensibilité retardée (HSR), type allergie tuberculinique, élaborent, une fois stimulés par leur antigène spécifique, des médiateurs solubles appelés lymphokines. Les lymphocytes T ne secrètent pas d'anticorps.

Les lymphokines sont des protéines solubles sans spécificité d'antigène, mais seulement une spécificité d'action. Leur nombre n'est pas connu. Elles peuvent modifier le comportement des macrophages (mobilité, agglutination, chimiotactisme, agressivité), des polynucléaires neutrophiles, d'autres lymphocytes, jouer un rôle dans la réaction inflammatoire (perméabilité vasculaire) et avoir une action cytotoxique directe sur des cellules étrangères.

- . Les lymphocytes T suppresseurs occupent une place particulière dans la régulation de la réponse immune.

Celle-ci semble être contrôlée par deux mécanismes :

- . L'un spécifique faisant intervenir :

- un rétrocontrôle négatif des anticorps produits par les cellules B,
- et les lymphocytes T suppresseurs spécifiques d'un antigène déterminé.

Ces lymphocytes sécrètent des facteurs solubles spécifiques, encore mal définis, qui ne sont ni des anticorps, ni des lymphokines, et dans la composition desquels entre l'expression des gènes d'histocompatibilité.

Ces facteurs vont modifier le comportement des autres lymphocytes effecteurs.



. L'autre non spécifique ne mettant en jeu que des lymphocytes T suppresseurs non spécifiques.

L'histamine stimule de façon non spécifique les lymphocytes T suppresseurs (46)

Les anomalies de ce système de régulation conduisent à des phénomènes tels que l'anaphylaxie, par absence de lymphocytes T suppresseurs réprimant la production d'anticorps IgE, ou à certains aspects de l'auto-immunité.

L'auto-immunisation (37,38) est un état au cours duquel la tolérance immunitaire naturelle vis à vis de ses propres antigènes est perdue.

Il est classique de distinguer une auto-immunisation de type primaire et secondaire.

L'auto-immunisation primaire est en rapport avec un dérèglement des systèmes de régulation de la réponse immune. Il en résulte une libération des clones auto-immuns, c'est-à-dire les lymphocytes spécifiques des auto-antigènes, qui avaient été mis sous silence pendant la vie intra-utérine.

L'anomalie peut porter sur :

- . Une insuffisance du lymphocyte T suppresseur, absent ou sécrétant des médiateurs inappropriés,
- . ou le lymphocyte effecteur incapable de répondre aux ordres du lymphocyte T régulateur. Ainsi dans certaines leucoses, des lymphocytes dysmatures se mettent à sécréter des anticorps.

Dans l'auto-immunisation secondaire, le système immunitaire est normal, mais l'auto-antigène est libéré dans des conditions (qualité, quantité) qui le rendent immunogène, telles que :

- . Libération d'auto-antigènes séquestrés (oeil et uvéite phako-antigénique, ophtalmie sympathique, système nerveux et accidents de la vaccination anti-rabique),
- . par altération d'auto-antigènes (virus, néoplasmes),
- . par processus inflammatoires divers (infarctus myocardique, brûlures cutanées ...).

Le système majeur d'histocompatibilité (HLA chez l'homme, porté par le chromosome N° 6) participe à la régulation de la réponse immune,

- . En faisant partie des récepteurs membranaires des cellules impliquées dans la reconnaissance des antigènes,



- . et en contrôlant les facteurs solubles spécifiques produits par les cellules T
- les un/coopérants (T helper) favorisant la réponse immune,
  - les autres suppresseurs (T suppresseurs) réprimant cette réponse.

C'est le balancement entre les effets coopérants et suppresseurs des cellules T qui règle l'intensité de la réponse immune.

Un équilibre entre ces deux effets opposés aboutit au maintien d'une parfaite homéostasie immunitaire.

On connaît les associations qui existent entre certaines maladies et des antigènes tissulaires particuliers.

Les mécanismes intimes qui expliquent le rôle du système HLA ne sont pas connus.

Seuls les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité contrôlent cette régulation.

Les gènes des complexes mineurs portés par d'autres chromosomes n'ont aucun rôle.

-----



L ' A U T O - I M M U N I T E  
C L I N I Q U E   E T   E X P E R I M E N T A L E  
E N   O P H T A L M O L O G I E

Depuis quelques années, la recherche immunologique clinique et expérimentale en Ophtalmologie s'intéresse à l'existence et au rôle de phénomènes auto-immuns dirigés contre les tissus de l'oeil dans un grand nombre d'affections oculaires .

Bien que ces derniers aient été mis en évidence dans de nombreux processus pathologiques, leur responsabilité n'apparaît pas toujours dans la pathogénie de ces maladies.

En effet, on peut se demander si cette réaction auto-immune est une conséquence, parfois aggravante, ou la cause de la maladie.

De nombreux auteurs ont étudié l'auto-immunité oculaire tant clinique qu'expérimentale. Les modèles expérimentaux s'éloignent bien souvent des conditions cliniques mais permettent cependant une compréhension fragmentaire des phénomènes observés en pathologie.

## I - ASPECT EXPERIMENTAL

### 1. L'uvééo-rétinite auto-immune expérimentale :

L'uvééo-rétinite auto-immune expérimentale (UAE) par injection d'extraits de tissu oculaire représente le modèle le plus classique. On ne connaît pas de modèle animal spontané.

Dès 1906, HESS et RHOMER signalent l'antigénicité des articles externes des cellules visuelles capables de provoquer la formation d'anticorps détectables en agglutination (26).



En 1910, ELSCHNIG, en immunisant des animaux par injection de broyat uvéal, évoque l'idée que l'ophtalmie sympathique serait une réaction auto-immune contre la mélanine (15,16).

En 1968, WACKER et LIPTON (55,56,57) démontrent que les extraits rétinien sont bien plus actifs que le tissu uvéal dans le déclenchement de l'UAE du cobaye. Par la suite, d'autres travaux sont venus les compléter. Nous citerons principalement ceux de FAURE et Coll. (17,29,30,31).

L'injection d'homogénat ou d'extrait de rétine bovine avec adjuvant complet de FREUND chez le cobaye provoque une uvéo-rétinite auto-immune expérimentale appréciée cliniquement par la réaction de la chambre antérieure, le trouble du vitré, l'altération chorio-rétinienne, et biologiquement par le test d'inhibition de la migration des macrophages et le dosage des anticorps sériques produits.

Cette affection peut être obtenue chez plusieurs espèces animales, cobaye, lapin, rat et singe (48).

L'ampleur de la réaction inflammatoire est plus en relation avec l'intensité de la réponse cellulaire que le titre des anticorps sériques produits.

Les antigènes responsables de l'effet pathogène semblent spécifiques du tissu rétinien et non spécifiques de l'espèce. Les rétines de porc, de mouton et d'homme sont également inhibitrices de la migration des macrophages de cobayes.

L'épithélium pigmentaire est fortement inhibiteur. La choroïde sans épithélium pigmentaire n'est pas inhibitrice.

Les antigènes sont localisés à la jonction rétine/choroïde et sont absents du tissu uvéal.

L'observation au microscope à balayage de la choroidite expérimentale du cobaye montre des altérations des villosités de l'épithélium pigmentaire et des articles externes des cellules visuelles (45).

Pour expliquer l'absence d'immunisation spontanée dans les conditions normales, on pense que l'antigène rétinien, partiellement séquestré, diffuse en quantité infime dans l'organisme, ce qui permet d'entretenir une tolérance.

Ici, une dose élevée associée à l'adjuvant complet de FREUND entraîne une rupture de cette tolérance et une immunisation.

Cependant, la blessure oculaire expérimentale, en vue d'obtenir une ophtalmie sympathique, ne produit ni hypersensibilité retardée ni anticorps. Le simple



contact de l'auto-antigène et du système lymphoïde ne suffit pas à provoquer une réaction d'auto-immunisation (28).

La présence d'un adjuvant est indispensable à l'apparition de l'UAE.

L'antigénicité est localisée dans les articles externes des cellules photoréceptrices. C'est d'ailleurs dans cette zone que se fixent en immunofluorescence les anticorps produits par l'UAE (55). Remarquons que l'épiphyse de ces animaux capte également la fluorescence (27).

L'épithélium pigmentaire possède une antigénicité, peut-être différente de celle de la rétine, ou bien due aux fragments d'articles externes phagocytés.

Les propriétés antigéniques de la choroïde sont dues aux fragments d'épithélium pigmentaire restés adsorbés lors des préparations.

La séparation des différents constituants des articles externes démontre que la rhodopsine pure ne possède aucun pouvoir pathogène.

Par isoélectrofocalisation, on isole l'antigène S, le plus actif, d'ailleurs commun à plusieurs espèces animales (identité de point isoélectrique, poids moléculaire, migration électrophorétique). Dans les préparations brutes, cet antigène serait contaminé par de l'alpha cristalline.

Vingt microgrammes de cet antigène suffisent pour entraîner une uvéite massive avec destruction totale de la rétine, chez le cobaye. Les résultats sont déjà faiblement positifs avec un seul microgramme.

L'activité antigénique de la rhodopsine observée par certains serait due à un composant différent fortement lié, sans doute identique à l'antigène S, que d'aucuns auraient identifié à la GMP phosphodiesterase.

Le déroulement de l'UAE du cobaye peut être prévenue ou modifiée dans son évolution par des injections d'extraits de rétine de cobaye (30,31).

En effet, des injections répétées à doses élevées et croissantes d'extraits antigéniques empêchent le déclenchement de l'UAE.

De même des injections après la survenue de l'UAE diminuent l'importance des signes cliniques jusqu'à les faire disparaître. Parallèlement on observe une diminution de l'hypersensibilité retardée.

Ces injections répétées favorisent l'élévation du taux des anticorps fixant le complément (FC) et ceux de l'anaphylaxie cutanée passive (ACP), mais il ne semble pas exister de corrélation entre le titre des anticorps et l'inhibition de la maladie.



Ces travaux sont à rapprocher de ceux sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale provoquée par une immunisation contre des extraits de tissu nerveux ou de protéine basique de myéline.

Cette maladie peut être prévenue ou supprimée de façon analogue en utilisant des doses croissantes d'antigène sans adjuvant.

Dans ce cas, il y a diminution de l'hypersensibilité retardée, augmentation des anticorps ACP, en relation avec l'inhibition, et diminution des anticorps FC, en relation avec l'intensité de la maladie (14)/

TILGNER (53) constate que l'injection sous-cutanée de rétine autologue, de même qu'homologue ou hétérologue, chez le lapin, entraîne l'apparition d'anticorps anti-ROS (rod outer segment) en quatre à huit semaines. Les animaux qui présentent un taux élevé d'anticorps ne font pas de chorioretinite.

Le transfert des leucocytes d'un cobaye immunisé contre le tissu uvéal à un autre cobaye non immunisé, permet de reproduire la maladie auto-immune, alors que le transfert passif du sérum reste sans effet (1,2).

L'utilisation de méthotrexate ou de corticoides prévient la survenue de l'uvéite expérimentale du lapin (3,35).

Le sérum anti-lymphocytaire ne peut être utilisé en topique, car sa toxicité est trop grande pour les tissus oculaires (51).

## 2. L'uvéite phako-antigénique :

Les composants cristalliniens possèdent également une activité antigénique.

Si l'injection intravitréenne de gamma cristallines seules, chez le lapin, avec ou sans adjuvant complet de FREUND, ne produit pas d'anticorps, celle des protéines cristalliniennes provoque un phénomène d'Arthus avec endophtalmie violente et une élévation des anticorps IgG détectés en immunofluorescence ou immunoperoxydase (36).

L'injection dans le vitré de protéines cristalliniennes chez le rat inbred sensibilisé provoque une uvéite antérieure non granulomateuse identique à celle du lapin sans participation choroïdienne (4).

Un rat, ayant reçu du sérum d'autres rats immunisés, de souche différente, développe une uvéite phako-antigénique après blessure du cristallin. Le venin de cobra, antifacteur trois du complément, s'oppose au développement de cette uvéite, qui serait donc initiée par un phénomène d'Arthus (34).



En somme, selon ces divers modèles, l'uvéo-rétinite auto-immune expérimentale apparaît secondaire à une réaction d'hypersensibilité retardée, les anticorps exerçant un rôle protecteur, tandis que l'uvéite phako-antigénique semble une maladie à auto-anticorps avec phénomène d'Arthus.

## 1. - ASPECT CLINIQUE

Il existe deux thèmes principaux de recherche clinique :

- . La mise en évidence d'une auto-immunité cellulaire ou humorale contre les antigènes oculaires,
- . la corrélation entre diverses affections et l'appartenance à un groupe tissulaire particulier.

Trois causes sont invoquées dans la pathogénie d'une inflammation endoculaire :

- . Une maladie infectieuse dans laquelle un germe ou un virus est directement responsable de l'inflammation.
- . Une réaction immunitaire dirigée contre l'agent infectieux se retourne contre l'hôte, comme la destruction d'une cellule porteuse d'un virus sur sa membrane, ou l'apparition d'immuns complexes avec phénomène d'Arthus.
- . Une réaction d'auto-immune vraie dirigée contre les antigènes de l'oeil.

L'intrication des trois mécanismes est toujours possible.

Quantité d'extraits antigéniques ont été préparés à partir des différents tissus de l'oeil, cornée, sclère, cristallin, iris, choroïde et rétine (21 à 25).

Ainsi, glaucomes, cataractes, dégénérescences maculaires, rétinopathie pigmentaire, diabète sucré, kératites, maladie de Behcet, uvéites et chorioretinites ont été explorés sur le plan immunologie.

Les résultats obtenus montrent une réaction auto-immune dont la fréquence et l'intensité varient selon le test utilisé et la maladie envisagée.



Le test de transformation lymphoblastique et le test de migration leucocytaire représentent les moyens d'étude in vitro de l'hypersensibilité retardée.

Les tests in vivo sont la réaction cutanée au dinitrochlorobenzène, non spécifique, et l'intradermoréaction à l'antigène spécifique.

L'idéal serait de disposer d'un antigène purifié. Mais la crainte d'une péjoration locale par une réaction syndromique fâcheuse rend difficile l'emploi d'un antigène spécifique d'organe.

Ainsi, dans les uvéites, l'étude du test d'inhibition de la migration des leucocytes (TML) vis à vis de surnageants de broyat entier de rétine ou de choroïde montre quelques cas de stimulation lymphocytaire (24,32), de même que le test de transformation lymphoblastique (TTL) en présence d'humeur aqueuse ou d'iris autologues (8,9). La nature des antigènes impliqués est mal définie.

Les anticorps IgG sériques sont augmentés dans un quart des uvéites (39), principalement les uvéites antérieures.

Les IgE restent normales dans les uvéites chroniques. Elles n'augmentent que dans les affections allergiques, kératites ou conjonctivites, dues à des pneumallergènes (7).

Ces anticorps circulants, en se combinant localement à leur antigène spécifique, pourraient, après activation du système sérique du complément, être à l'origine d'atteintes vasculaires comme celles observées dans la maladie de BEHCET (42), ou la maladie de EALES. La néovascularisation tardive étant secondaire à l'ischémie, à la libération de prostaglandines (PGE1) ou de médiateurs immunologiques mal connus : le diabète sucré, principalement après photocoagulation, peut s'accompagner de phénomènes auto-immuns anti-rétine (21).

Le mystère étiopathogénique qui entoure les uvéites chroniques restreint les possibilités thérapeutiques limitées pour l'instant à des médications symptomatiques et non sans danger, telles que corticoides ou immunosuppresseurs, anti-métaboliques et sérum anti-lymphocytaire, dont l'efficacité ne peut plaider pour le rôle primitivement auto-immun de ces maladies.

La réaction auto-immune a également été mise en évidence dans quelques cas de décollements de rétine (11,25), dans la maladie de BEHCET (49) et le syndrome de VOGT KOYANAGI HARADA (49).

Un TTL et un TML anormaux ont été trouvés dans trois cas d'hétérochromie irienne contre l'alpha cristalline (19).



C'est dans les chorioretinites que les résultats sont particulièrement intéressants. HENLEY et LEOPOLD (23) sur trente deux cas de chorioretinite, répartis en quinze cicatrisés et dix sept actifs, présentent les chiffres suivants :

- . Chorioretinites cicatrisées : 8/15 (53 %) positives à l'antigène rétinien  
3/11 (27 %) à l'antigène choroidien
- . Chorioretinites actives : 9/16 (56 %) à l'antigène rétinien  
7/15 (46 %) à l'antigène choroidien

Ils remarquent cependant que le nombre élevé de tests négatifs plaide contre le rôle primitivement auto-immun de l'affection, même si aucun micro-organisme n'est retrouvé.

L'uvéite phako-antigénique (12), après blessure du cristallin, et l'ophtalmie sympathique sont deux exemples classiques de réactions auto-immunes spécifiques, au demeurant rares.

Dans l'ophtalmie sympathique, il n'existe pas d'atteinte rétinienne vraie, mais une infiltration uvéale diffuse par des cellules pigmentées (mélanophores ou cellules de l'épithélium pigmenté ?).

L'ophtalmie sympathique se rapproche cliniquement du syndrome de VOGT KOYANAGI HARADA, qui s'associe à une atteinte méningée et présente des signes "anti-mélaniques" (poliooee, vitiligo).

L'anatomie pathologique montre des inclusions "virales" dans les cellules du LCR, de l'humeur aqueuse ou du liquide sous-rétinien en cas de décollement exsudatif.

Il est permis de se demander si ces affections sont favorisées par l'intervention d'un facteur infectieux intercurrent jouant le rôle d'adjuvant, les mycoplasmes dans l'ophtalmie sympathique (50), un virus hypothétique dans la maladie de VOGT KOYANAGI HARADA, ou si elles apparaissent spontanément sur un terrain génétique favorable que l'on représente volontiers aujourd'hui par l'expression des gènes d'histocompatibilité.

En effet, de nombreux auteurs ont souligné l'association fréquente qu'il existe entre divers antigènes tissulaires et certaines maladies oculaires.

Mais l'appartenance à un groupe tissulaire n'est pas une condition nécessaire et suffisante à l'apparition de la maladie. D'autre part, il existe, parmi les individus normaux, des disparités de fréquence selon les diverses ethnies étudiées.



3 Ainsi, sont plus souvent rencontrés :

. L'antigène HLA B5 dans la maladie de BEHCET (70 % contre 35 % parmi les témoins) (41).

. L'antigène HLA B7 dans l'histoplasmose oculaire (78 % contre 20 %) (10).

. L'antigène HLA B27 dans la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de LIESSINGER LEROY REITER, les uvéites antérieures aiguës (47).

. L'antigène HLA BW 22J (45 % contre 15 %) et LD Wa (66 % contre 16 %) dans la maladie de VOGT KOYANAGI HARADA (52).

Le HLA n'a pas été étudié dans l'ophtalmie sympathique.

. L'antigène HLA B7 et B12 dans les uvéites sarcoidosiques (36 % contre 10 %) (41).

Il n'existe pas de HLA particulier dans les chorioretinites, la maladie de EALES, la rétinopathie séreuse centrale et les mélanomes malins (6).

Rappelons que l'haplotype HLA A1-B8 est plus fréquemment rencontré dans les maladies auto-immunes primaires spécifiques d'organes telles que maladie de BIERMER, ADDISON, BASEDOW, syndrome de SJOGREN, myasthénie et diabète insulino-dépendant.

-----



# ESSAI SUR L'AUTO-IMMUNITE CONTRE LA RETINE DANS LES

## CHORIORETINITES

### I - INTRODUCTION

### II - MATERIEL ET METHODES

A. Les patients

B. Le test de migration leucocytaire

C. L'immunofluorescence indirecte sur coupe de rétine

### III - RESULTATS

A. Tableaux généraux

B. Le test de migration leucocytaire

C. Immunofluorescence indirecte et test de migration

D. Corrélations avec les autres antigènes

E. Remarque sur la toxoplasmose

### IV - DISCUSSION

### V - CONCLUSION



## I - I N T R O D U C T I O N

Notre présente étude par le test de migration des leucocytes (TML) et l'immunofluorescence indirecte sur coupe de rétine (IF) se propose deux buts :

- 1) De rechercher une relation entre l'auto-immunité humorale et cellulaire au cours des chorioretinites,
- 2) et de confronter les résultats obtenus avec les différents aspects cliniques et évolutifs de ces chorioretinites.

Nous avons choisi les chorioretinites car elles représentent le cadre nosologique le mieux défini parmi les inflammations endoculaires.

D'après l'interrogatoire des patients, ces chorioretinites ont été divisées en deux catégories :

- . les chorioretinites n'ayant présenté qu'UNE SEULE POUSSEE présumée,
- . et les chorioretinites RECIDIVANTES.

dont on distingue des formes :

- . ACTIVES où les signes inflammatoires sont patents, foyers de chorioretinite, hyalite, vascularites locales ou à distance, réaction du segment antérieur,
- . et CICATRISEES ne présentant que des plages d'atrophie chorioretinienne.

Cette distinction paraît quelque peu arbitraire, mais la différence des résultats biologiques obtenus semble la justifier.

Remarquons que tous ces patients avaient déjà des cicatrices atrophiques au fond d'oeil, dont la majorité étaient restées asymptomatiques jusqu'à ce qu'une poussée se déclare.

Il est bien certain que des poussées antérieures aient pu passer inaperçues.



Sachant que la toxoplasmose passe pour la principale étiologie décelée des chorioretinites (54), la confrontation des TML en présence d'antigène rétinien et toxoplasmique vérifiera que la réaction immune observée est bien dirigée contre la rétine et non contre le toxoplasme.

Nous comparerons également les résultats des TML obtenus avec les antigènes de rétine humaine et l'antigène S hétérologue de rétine bovine d'une part, et les antigènes homologues de tissu cardiaque d'autre part.

Un essai d'interprétation des phénomènes observés sera proposé à la fin de cet exposé.



## II - MATERIEL ET METHODES

## A. LES PATIENTS

Soixante six tests ont été réalisés sur cinquante quatre malades, vingt six hommes et vingt huit femmes âgés de deux à quarante huit ans.

La moyenne d'âge est de vingt deux ans, vingt cinq pour les hommes et vingt et un ans pour les femmes.

Certains patients ont subi plusieurs tests au cours de l'évolution de leur maladie.

La répartition des tests réalisés sur les sujets atteints de chorioretinite active ou cicatrisée, en première poussée présumée ou récidivante, est indiquée par le tableau suivant :

|                  | Active | Cicatrisée |
|------------------|--------|------------|
| Première poussée | 19     | 11         |
| Récidive         | 22     | 14         |

Huit sujets âgés de dix neuf à trente deux ans (moyenne = vingt cinq ans), indemnes de toute altération du fond d'oeil, ont servi de témoins.

Neuf patients, âgés de seize à cinquante ans (moyenne = trente neuf ans), opérés de décollement de rétine, ont également été testés.



## B. LE TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

### 1. Préliminaire théorique :

L'étude de la migration des macrophages de l'exsudat péritonéal de cobaye a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs, les lymphokines, impliqués dans les réactions d'hypersensibilité, tels que :

- . Le "Migration Enhancement Factor" ou MEF, responsable d'une stimulation de la migration des macrophages,
- . Le "Migration Inhibitory Factor" ou MIF, responsable d'une inhibition de la migration, dont on connaît mieux les caractères.

Le MIF est élaboré par les lymphocytes T seuls, ou B et T agissant en synergie, en réponse à un mitogène ou à un antigène spécifique (43,58). Sa synthèse commence à la sixième heure où il apparaît dans le surnageant et se prolonge pendant quatre jours. Elle précède la transformation lymphoblastique. Le MIF n'est pas une immunoglobuline. Son poids moléculaire est compris entre 30 000 et 50 000.

Ces lymphokines stimulent le métabolisme cellulaire des macrophages grâce à des récepteurs membranaires, par l'intermédiaire du système adényl cyclase/adénosine monophosphate cyclique, permettant dès lors la synthèse des éléments modifiant la comportement de ces macrophages.

Le test de migration des macrophages a servi de modèle pour le test de migration des leucocytes sanguins dont le médiateur est le "Leukocyte Inhibitory Factor" ou LIF de signification en voie d'exporation.

### 2. Protocole expérimental :

#### a) Le test de migration des leucocytes :

Nous étudions la migration des leucocytes de sang humain par la méthode des tubes capillaires (5).

On prélève à la seringue le sang humain par ponction veineuse au pli du coude, et on le recueille dans un tube à essai hépariné.

On ajoute 10 % de solution DEXTRAN 6 % -sérum phi (DEXTRAN poudre PM 200 000 Povier Producten NU Amsterdam Holland), on agite et laisse sédimenter pendant une heure. Le surnageant contenant les leucocytes est repris par aspiration à la pipette Pasteur, versé dans un tube à ailettes (tube conique à ailettes pour centrifugation, bouchés, scellés, à jeter, ref CCA 221 Compoir Lyonnais de la Verrerie), et centri-



fugé quinze minutes (160 g, + 4°C).

Après élimination du surnageant, on verse du liquide de HANK'S dilué 10 fois (HANK'S de Mérieux, concentré 10 fois, dans bicarbonate, avec rouge de phénol), tamponné à pH 7,3 au BICARBONATE de SODIUM (Bicarbonate de sodium à 5,6 % Mérieux), et on remet les cellules en suspension pour les laver.

Après centrifugation, le surnageant est éliminé et on lave les cellules une deuxième fois au liquide de Hank's.

Nouvelle centrifugation pour recueillir les cellules remises en suspension dans un volume déterminé de milieu de culture RPMI (RPMI avec rouge de phénol dans bicarbonate, Mérieux). Pour 90 % de RPMI, on verse 9 % de sérum de veau foetal (Eurobio, Paris), 1 % de GLUTAMINE (Glutamine Sigma Chemical Compagny), à pH 7,3 ajusté au bicarbonate de sodium.

Les cellules sont comptées grâce à une lame micrométrique de BURKER (lame micrométrique de Burkner, Preciss, 1/400 mm<sup>2</sup> et 0,1 mm de profondeur), en les prélevant à la pipette micrométrique diluées au 1/10 dans la liqueur de LAZARUS (5 ml acide acétique, quelques gouttes de Bleu de Méthylène 1 % alcoolique et QSP eau distillée 100 ml) afin d'éliminer les hématies de la numération. Il faut ensuite ajuster la concentration entre 30 et 50 millions de cellules par millilitre.

La suspension de cellules est fractionnée en parts égales de un millilitre dans plusieurs tubes à essai où plongent cinq tubes capillaires fermés à leur extrémité supérieure (tubes capillaires Micro Hematocrite, Yankee Labo Clay Adams).

On verse dans chaque tube à essai 100 microlitres des diverses suspensions antigéniques étudiées, et 100 microlitres de milieu de culture dans le tube témoin afin de respecter les dilutions. Le temps d'incubation des lymphocytes au contact de l'antigène est de trente minutes.

Sous l'action d'une trompe à vide, le liquide de suspension cellulaire monte dans les tubes capillaires en les remplissant entièrement.

Les tubes capillaires sont placés à centrifuger quinze minutes à 160 g.

On coupe à la lime l'extrémité du tube capillaire contenant les cellules sédimentées qu'on dispose au fond d'une cuve de migration cylindrique (1,9 ml) fixée par une noix de graisse.

Le volume des tubes capillaires étant constant, ils contiennent tous le même nombre de cellules. Les cuves sont remplies de milieu RPMI puis recouvertes d'une lamelle de verre. L'étanchéité est assurée en enduisant de graisse le rebord de la cuve. Les cuves sont placées en incubation à 37°C pendant 24 heures. Il ne faut placer qu'un seul tube capillaire par cuve.

A la fin de ce délai, on mesure la surface de migration par une méthode de planification au microscope planimétrique. La surface de migration est relevée sur un papier, découpée et pesée, ce qui permet une évaluation quantitative.



Une moyenne est établie portant sur les cinq échantillons.

Les index de migration (I.M) se définissent comme le rapport :

$$\text{I.M.} = \frac{\text{surface obtenue en présence de l'antigène}}{\text{surface en milieu neutre}}$$

Pour avoir une valeur anormale, l'index de migration doit être exclus de l'intervalle 0,80 - 1,20.

Lorsque l'index est inférieur à 0,80 on parle d'inhibition de migration. S'il est supérieur à 1,20 de stimulation de migration.

#### b) La préparation des suspensions antigéniques :

##### . L'antigène de rétine humaine :

Moins de douze heures après la mort, la rétine est prélevée sur des globes après clivage de la choroïde, pesée puis placée en solution de Hank's diluée dix fois, soit 50 mg de rétine humide par ml de solution. La suspension est agitée et non broyée, afin de libérer le moins possible d'éléments intracellulaires, centrifugée à 120 g.

Le surnageant repris à la pipette Pasteur est versé dans des ampoules de un millilitre scellées et congelées. Elles ne seront décongelées qu'à la demande.

Le dosage par méthode de LOWRY (33) indique une concentration moyenne de 400 à 500 mg de protéines solubles par litre.

Après essai de plusieurs dilutions de l'antigène, il s'est avéré que cette concentration donnait les meilleurs résultats.

On verse 100 microlitres de suspension antigénique pour 5 à 10 millions de cellules dans un millilitre, soit 40 microgrammes de protéines.

##### . L'antigène de coeur est préparé de façon analogue :

50 mg de coeur frais par ml de solution de Hank's dilué 10 fois, sont broyés, puis centrifugés à 120 g. Le surnageant est repris dans des ampoules scellées et congelées.

##### . Les antigènes rétiniens hétérologues :

Nous avons établi des corrélations avec des antigènes rétiniens hétérologues, aimablement fournis par M. FAURE de la Clinique Ophtalmologique de l'Hôtel Dieu de Paris:

- Antigène S de boeuf, fraction G 200, filtré 0,2 micron, contenant 1,12 mg



de protéines par ml, repris après dilution au quart dans du liquide de Hank's, dilué dix fois, soit 58 microgrammes pour 100 microlitres.

- Antigène de cobaye filtré 0,2 micron, contenant 6,5 mg de protéines par ml, repris après dilution au 1/10, soit 65 microgrammes pour 100 microlitres.

. L'antigène toxoplasmique est préparé à partir de toxoplasmes vivants :

Des toxoplasmes vivants (souche RH entretenue au Laboratoire depuis 1955 par passage bihebdomadaire) sont injectés dans le péritoine de souris blanches SWISS. Au troisième jour, les souris sont sacrifiées, et la ponction du liquide d'ascite, après lavage de la cavité péritonéale au sérum phi, permet de recueillir deux à cinq millions de toxoplasmes vivants par ml.

Les toxoplasmes sont ultrasonés (3 minutes, 20 KHz, 25 watts), puis centrifugés à 120 g. Le surnageant est repris dans des ampoules scellées et congelées.

#### C. L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE SUR COUPE DE RETINE CONGEELEE

##### 1. Principe de l'immunofluorescence indirecte :

Cette méthode qui procède en deux temps, consiste à mettre en évidence dans un sérum des anticorps dirigés contre des antigènes tissulaires.

. Le sérum étudié est versé sur une coupe de tissu ; si les anticorps sont présents, ils vont se fixer sur ce tissu.

. Leur présence sera révélée par l'emploi d'un antisérum marqué à la fluorescéine.

L'examen en lumière ultraviolette au microscope objectivera la liaison du conjugué fluorescent aux anticorps fixés sur le tissu, permettant ainsi une évaluation :

. semiquantitative par la détermination du dernier taux de dilution sérique qui donne encore une fluorescence significative,

. et qualitative en mettant en évidence les différents éléments tissulaires qui captent la fluorescence.

Il convient de pratiquer des témoins : fluorescence spontanée du tissu en lumière ultraviolette, fluorescence après passage simple du conjugué, fluorescence en présence d'un sérum de sujet sain, avant et après passage du conjugué fluorescent, fluorescence comparée à des témoins pathologiques connus.



## 2. Protocole expérimental :

### a) Préparation des coupes de rétines :

Moins de douze heures après la mort, la rétine et la choroïde sont prélevées sur un oeil humain après clivage de la coque sclérale. Le vitré est éliminé.

L'ensemble rétine/choroïde, refermé en parapluie dont le sommet est la papille, est plongé dans l'azote liquide. Le boudin obtenu est sectionné en trois morceaux d'égale longueur. Le fragment médian est inclus dans une matrice de support (Tissu Tek - Lab Tek Products - Naperville - Illinois 60 540 USA). L'inclusion dans le Tissu Tek donne des coupes qui ne se fragmentent pas. Un microtome (Cryo Cut American Optical Corporation) débite à  $-25^{\circ}\text{C}$  des coupes de tissu de dix microns d'épaisseur. Une lame de verre dégraissée à l'alcool recueille la coupe qui se colle spontanément. Les lames sont gardées à température ordinaire.

b) Les sérums des patients, aux dilutions 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 et 1/1600 sont versés sur cinq lames placées horizontalement dans un bac humide fermé. Le temps de contact est de trente minutes.

c) Les lames lavées pendant trente minutes dans une solution isotonique au plasma sanguin tamponnée à pH 7,2, dont la composition est la suivante :

|                                 |   |          |
|---------------------------------|---|----------|
| NaCl                            | : | 4,25 g   |
| Na <sub>2</sub> HPO             | : | 4,51 g   |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | : | 1,09 g   |
| QSP eau bidistillée             | : | un litre |

d) Les lames sont replacées dans leur bac humide fermé. On verse sur chaque lame une goutte de conjugué fluorescent dilué au 1/10 (Globulines de chèvre - fluorescentes anti Ig humaines - exemptes d'anticorps contre le toxoplasme et le candida - Institut Pasteur). Le temps de contact est de trente minutes.

e) Les lames sont lavées une seconde fois dans la solution tampon pendant trente minutes.

f) Montage entre lame et lamelle avec une goutte de glycérine.

g) Les lames sont lues au microscope LEITZ éclairé par une lampe HB 0200.

. Sans préparation, la coupe tissulaire présente déjà une auto-fluorescence. Si la rétine reste parfaitement invisible, l'épithélium pigmentaire apparaît ambré,



la membrane de BRUCH est de couleur bronze et la choroïde vert pâle.

. Après passage simple du conjugué, il existe une faible fixation non spécifique. La rétine devient visible d'un vert très pâle, la fluorescence s'accroissant sur la couche externe. L'épithélium pigmentaire est orangé, la membrane de BRUCH vert brillant et la choroïde verte.

. On observe le même aspect chez les témoins.

. Par contre, chez les malades, si la fluorescence de la choroïde reste semblable à celle des témoins, la rétine émet une fluorescence plus forte, intéressant toutes les couches mais prédominant sur la couche externe où les segments externes des cellules visuelles sont parfaitement dessinés sous la forme d'un fin cheveu. C'est en comparant la coloration de la couche des cônes et des bâtonnets entre témoins et malades que nous avons établi nos critères de discrimination.

Remarquons que cet aspect évoque celui donné par les anticorps anti-mitochondries. D'ailleurs, la rétine est un tissu riche en mitochondries. Après vérification sur coupe de rein de souris, les sérums de nos patients ne contiennent pas d'anticorps anti-mitochondries.

De même, les sérums de sujets atteints de cirrhose biliaire post-hépatitique, riches en anticorps anti-mitochondries, ne donnent pas sur coupe de rétine le même aspect que les chorioretinites.

Dans ce cas, les segments externes des cellules visuelles, ainsi que la plexiforme interne, apparaissent très fluorescents, bien plus qu'avec un sérum de chorio-rétinite, par contre, les autres couches le sont moins.



### III - R E S U L T A T S

#### A. TABLEAUX GENERAUX

#### B. LE TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

#### C. RELATION ENTRE IMMUNOFLUORESCENCE ET INDEX DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

#### D. CORRELATIONS AVEC LES AUTRES ANTIGENES

#### E. REMARQUE SUR LA TOXOPLASMOSE



## A. TABLEAUX GENERAUX

Cinq tableaux décrivent les caractères cliniques et biologiques des quatre vingt trois sujets testés répartis de la façon suivante :

- . Premier tableau : huit témoins et neuf décollements de rétine opérés,
- . Deuxième tableau : dix neuf premières poussées actives,
- . Troisième tableau : onze premières poussées cicatrisées,
- . Quatrième tableau : vingt deux récides actives,
- . Cinquième tableau : quatorze récides cicatrisées.

En mentionnant,

- . L'âge et le sexe des patients,
- . Le délai écoulé entre le début de l'affection et l'application du test,
- . Les valeurs du test de migration leucocytaire (TML) en présence d'antigènes de rétine humaine, et le titre des anticorps sériques en immunofluorescence indirecte sur coupe de rétine (IF),
- . Les signes cliniques observés :
  - périphlèbites locales ou à distance du foyer de chorioretinite (PPh),
  - la réaction inflammatoire du vitré (Vi),
  - la réaction inflammatoire du segment antérieur (SA),
- . La valeur de la sérologie toxoplasmique exprimée en unités internationales, par le test de lyse de SABIN et FELDMANN modifié DESMONTS,
- . L'existence ou non d'une corticothérapie,
- . Quelques remarques propres à chaque patient.



## PREMIER TABLEAU

## T E M O I N S

|               | Age | Sexe | TML  | IF     | SD toxo |
|---------------|-----|------|------|--------|---------|
| BEN. Isabelle | 22  | F    | 1,06 | <1/100 | 0       |
| CAV. Eliane   | 25  | F    | 0,94 | <1/100 |         |
| PAN. André    | 20  | H    | 0,89 | <1/100 |         |
| POU. Marie    | 25  | F    | 1,04 | <1/100 |         |
| REM. Charles  | 28  | H    | 0,96 | <1/100 | 0       |
| SAB. Fatima   | 19  | F    | 0,90 | <1/100 |         |
| VAD. Eric     | 32  | H    | 0,97 | <1/100 | 8       |
| WIP. Etienne  | 29  | H    | 1,00 | <1/100 |         |

## DECOLLEMENTS DE RETINE

|                 | Age | Sexe | Délai | TML  | IF     | SD toxo | Remarque              |
|-----------------|-----|------|-------|------|--------|---------|-----------------------|
| DUB. William    | 55  | H    | 20 j  | 0,97 | 1/100  |         |                       |
| DUS. Bénédicte  | 43  | F    | 3 j   | 0,96 | 1/100  | 0       |                       |
| CER. Sylvie     | 17  | F    | 5 j   | 0,96 | <1/100 | 30      |                       |
| FEI. Marie      | 62  | F    | 6 j   | 1,02 | 1/100  | 0       |                       |
| MEN. Afcha      | 47  | F    | 3 m   | 0,91 | 1/400  | 40      |                       |
| MIR. Bernadette | 37  | F    | 2 m   | 1,00 | <1/100 | 600     |                       |
| PUY. Monique    | 53  | F    | 10 j  | 0,99 | 1/200  | 5       | Opérée deux ans avant |
| RAV. Fabienne   | 21  | F    | 15 j  | 0,99 | 1/100  | 0       | Plaie ocul. 5m avant  |
| RIB. Dominique  | 16  | H    | 14 j  | 0,91 | 1/200  |         |                       |

Age : en années. Sexe : H = homme, F = femme. Délai : entre le début du décollement et l'application du test. TML : test de migration leucocytaire. IF : immunofluorescence.  
SD toxo : sérodiagnostic toxoplasmique en unités internationales (test de lyse Sabin et Feldmann modifié Desmonts).



CHORIORETINITES N'AYANT PRESENTE QU'UNE SEULE PUSSEE : FORMES ACTIVES

|                    | Age | Sexe | Délai | TML  | IF     | PPh | Vi | Sa | SD toxo | Cort | Remarque                                |
|--------------------|-----|------|-------|------|--------|-----|----|----|---------|------|-----------------------------------------|
| RUI. Jean François | 15  | H    | 4 j   | 0,63 | <1/100 | +lo | +  | +  | 800     | -    |                                         |
| CAC. Jean Luc      | 38  | H    | 10 j  | 0,66 | <1/100 | -   | +  | -  | 400     | -    |                                         |
| DEL. Murielle      | 11  | F    | 15 j  | 0,75 | 1/800  | -   | +  | +  | 0       | -    | récidive dans un an                     |
| DED. Martine       | 23  | F    | 30 j  | 0,77 | 1/400  | +lo | +  | -  | 0       | -    | a une soeur jumelle<br>enceinte cuti ++ |
| SEM. Denis         | 14  | H    | 30 j  | 0,75 | 1/100  | +lo | +  | +  |         | -    |                                         |
| BAC Jean François  | 15  | H    | 45 j  | 0,79 | 1/800  | +di | +  | +  |         | +    | cuti 3 j avant                          |
| LAP. Jean Hugues   | 23  | H    | 45 j  | 0,75 | 1/800  | +di | +  | +  | 0       | -    |                                         |
| ARN. Dominique     | 30  | F    | 60 j  | 0,76 | 1/400  | -   | +  | -  | 80      | -    |                                         |
| CHA. Sylvie        | 14  | F    | 60 j  | 0,74 | 1/100  | -   | +  | -  | 20      | -    |                                         |
| DED. Martine       | 23  | F    | 70 j  | 0,76 | 1/800  | +lo | +  | -  | 0       | -    |                                         |
| BER. Josette       | 25  | F    | 90 j  | 0,65 | <1/100 | -   | +  | +  | 50      | +    | HLA B 27                                |
| KOU. Jeanne        | 22  | F    | 9 m   | 0,82 | 1/800  | +di | +  | +  | 80      | -    |                                         |
| ROS. Maurice       | 38  | H    | 10 j  | 0,85 | 1/100  | +lo | +  | +  | 200     | +    | HLA B 27                                |
| RHO. Anne          | 28  | F    | 21 j  | 1,03 | <1/100 | -   | +  | +  | 0       | -    |                                         |
| EYN. Françoise     | 12  | F    | 60 j  | 0,96 | 1/100  | +lo | +  | -  | 300     | +    |                                         |
| VIG. Michel        | 35  | H    | 60 j  | 0,95 | 1/400  | -   | +  | -  | 400     | +    |                                         |
| MAR. Florence      | 19  | F    | 90 j  | 0,80 | 1/100  | +lo | +  | -  | 160     | -    |                                         |
| ROS. Maurice       | 38  | H    | 100 j | 0,89 | 1/100  | +lo | +  | -  |         | +    |                                         |
| DEL. Gilberte      | 32  | F    | 12 m  | 0,87 | <1/100 | -   | +  | -  | 20      | -    | périartérites                           |

Age : en années. Sexe : H = homme, F = femme. Délai : entre le début de la poussée et l'application du test. TML : test de migration leucocytaire. IF : immunofluorescence. PPh : périphlébites locales (lo) ou à distance du foyer (di). Vi : réaction cellulaire du vitré. SA : réaction cellulaire de la chambre antérieure. SD toxo : sérodiagnostic toxoplasmique en unités internationales (test de lyse). Cort : corticothérapie.



## CHORIORETINITES N'AYANT PRESENTE QU'UNE SEULE PUSSEE : FORMES CICATRISEES

|                 | Age | Sexe | Délai | TML  | IF     | SD toxo | Cort | Remarque            |
|-----------------|-----|------|-------|------|--------|---------|------|---------------------|
| DED. Martine    | 23  | F    | 4 m   | 0,97 | 1/400  | 0       | -    |                     |
| GRA. Bernard    | 32  | H    | 4 m   | 1,00 | <1/100 | 80      | +    |                     |
| PUE. André      | 28  | H    | 4 m   | 1,07 | 1/200  | 800     | -    |                     |
| POU. Valérie    | 11  | F    | 1 a   | 1,09 | 1/100  | 10      | -    |                     |
| JOU. Benoît     | 17  | H    | 2 a   | 1,09 | 1/400  | 25      | -    |                     |
| CHI. Christian  | 27  | H    | 5 a   | 0,88 | 1/100  |         | -    |                     |
| REG. Hélène     | 27  | F    | 5 a   | 0,82 | <1/100 |         | -    |                     |
| BRI. Mehdi      | 5   | H    | -     | 0,96 | 1/100  |         | -    |                     |
| CAN. Sebastien  | 2   | H    | -     | 0,79 |        | 160     | -    |                     |
| DES. Murielle   | 9   | F    | -     | 0,82 | <1/100 | 60      | -    |                     |
| DEL. Christelle | 10  | F    | -     | 0,89 | <1/100 | 0       | -    | a une soeur jumelle |

Age : en années. Sexe : H = homme, F = femme. Délai : entre le début de la poussée et l'application du test. TML : test de migration leucocytaire. IF : immunofluorescence. SD toxo : sérodiagnostic toxoplasmique en unités internationales (test de lyse de Sabin et Feldmann, modifié Desmonts). Cort. : corticothérapie.



## QUATRIEME TABLEAU

## CHORIORETINITES RECIDIVANTES : FORMES ACTIVES

|                  | Age | Sexe | R | Délai | TML  | IF     | PPH | Vi | SA | SD toxo | Cort | Remarque               |
|------------------|-----|------|---|-------|------|--------|-----|----|----|---------|------|------------------------|
| COL. Jean        | 17  | H    | 3 | 5 j   | 1,25 | 1/800  | +lo | +  | +  | 8       | -    |                        |
| LAB. René Pierre | 23  | H    | 3 | 5 j   | 1,27 | 1/1600 | -   | +  | -  | 25      |      |                        |
| BER. Marlène     | 20  | F    | 2 | 5 j   | 1,22 | <1/100 | -   | +  | -  | 0       | +    |                        |
| SAL. Gaëlle      | 20  | F    | 2 | 7 j   | 2,00 | 1/1600 | -   | +  | -  | 0       |      | désensibilisée asthme  |
| AMB. Claude      | 25  | F    | 2 | 10 j  | 1,48 | 1/400  | +di | +  | -  | 0       | -    |                        |
| SAV. Jean Marc   | 28  | H    | 2 | 15 j  | 1,24 | 1/100  | +lo | +  | +  | 0       | -    | ulcère gastrique       |
| CLA. Lucien      | 37  | H    | 3 | 4 m   | 1,40 |        |     |    |    |         | -    |                        |
| AMB. Claude      | 25  | F    | 2 | 5 m   | 1,21 | 1/400  | -   | +  | -  | 0       | -    | récidive dans 3 m      |
| BON. Anne        | 13  | F    | 2 | 6 m   | 1,25 | 1/800  | +di | +  | -  | 0       | -    | diplopie 1° poussée    |
| CHE. Patricia    | 19  | F    | 2 | 7 m   | 1,44 | 1/200  | -   | +  | +  | 80      | -    | accouche               |
| JOM. Alain       | 18  | H    | 5 | 4 j   | 0,54 | <1/100 | -   | +  | +  | 8       | -    |                        |
| ECO. Anne        | 18  | F    | 3 | 6 j   | 0,68 | 1/400  | -   |    |    | 8       | ++   | BCGthérapie 1 an avant |
| FER. Christian   | 28  | H    | 2 | 15 j  | 0,70 | 1/800  | -   | +  | -  | 8       | +    |                        |
| MON. Marc        | 20  | H    | 2 | 15 j  | 0,73 | 1/200  | +lo | +  | -  | 20      |      |                        |
| SIO. Dominique   | 21  | H    | 2 | 30 j  | 0,68 | 1/800  | +lo | +  | +  | 20      |      | BCG 15 j avant         |
| DEF. Paulette    | 48  | F    | 2 | 30 j  | 0,75 | 1/100  | -   | +  | -  | 0       | -    |                        |
| FER. Christian   | 28  | H    | 2 | 45 j  | 0,74 | 1/800  |     |    |    |         |      |                        |
| BLA. Agnès       | 17  | F    | 4 | 3 m   | 0,77 | 1/800  | -   |    |    | 80      | -    | récidive dans un an    |
| GEO. Charles     | 35  | H    | 2 | 3 m   | 0,72 | 1/400  | +lo | +  | -  | 1600    |      | Laser sur foyer frais  |
| AND. Jean Paul   | 32  | H    | 2 | 2 j   | 1,06 | <1/100 | +lo | +  | -  | 0       |      | Laser 4 ans avant      |
| LAV. Agnès       | 16  | F    | 2 | 7 j   | 0,93 | 1/800  | +lo | +  | -  | 200     |      |                        |
| BLA. Agnès       | 17  | F    | 5 | 8 j   | 0,85 | 1/800  | +di | +  | ++ | 0       | -    | uvéïte hypertensive    |

Age : en années. Sexe : H = homme, F = femme. R : nombre de récurrences. Délai : entre le début de la dernière poussée et l'application du test. TML : test de migration leucocytaire. IF : immunofluorescence. PPH : périphlébites locales (lo) ou à distance du foyer de chorioretinite (di). SD toxo : sérodiagnostic en U.I. (test de lyse). Cort : corticothérapie.



## CINQUIEME TABLEAU

## CHORIORETINITES RECIDIVANTES : FORMES CICATRISEES

|                  | Age | Sexe | R | Délai | TML  | IF     | SD toxo | Cort | Remarque                |
|------------------|-----|------|---|-------|------|--------|---------|------|-------------------------|
| JOM. Alain       | 18  | H    | 5 | 3 m   | 1,15 | 1/400  | 8       | +    |                         |
| SAV. Jean Marc   | 28  | H    | 2 | 3 m   | 0,93 | <1/100 | 0       | -    |                         |
| SAL. Gaelle      | 20  | F    | 2 | 3 m   | 1,13 | 1/800  |         | +    |                         |
| GLA. Marcelle    | 38  | F    | 4 | 3 m   | 0,89 | 1/200  | 160     | -    |                         |
| ANI. Martine     | 24  | F    | 2 | 4 m   | 0,98 | 1/800  | 50      | -    |                         |
| ANI. Martine     | 23  | F    | 1 | 6 m   | 0,99 | 1/800  | 50      | -    |                         |
| ROS. Eric        | 18  | H    | 3 | 1 a   | 0,85 | 1/100  | 50      | +    |                         |
| PER. Christian   | 14  | H    | 2 | 2 a   | 1,05 | 1/100  | 8       | +    |                         |
| COU. Hélène      | 30  | F    | 3 | 2 m   | 0,75 | 1/800  | 8       | -    | récidive dans un an     |
| GEO. Charles     | 35  | H    | 2 | 5 m   | 0,71 | 1/400  |         | -    |                         |
| NIC. Brigitte    | 20  | F    | 4 | 6 m   | 0,68 | 1/800  | 8       | -    |                         |
| PET. Ginette     | 20  | F    | 2 | 1 a   | 0,55 | 1/200  | 50      | -    | décl. par Vac. variol.  |
| MOL. Jean Marc   | 15  | H    | 2 | 4 m   | 1,38 | 1/400  | 8       | -    | Laser 8 j avant le test |
| LAB. René Pierre | 23  | H    | 2 | 3 a   | 1,26 | 1/200  | 25      | -    |                         |

Age : en années. Sexe : H = homme, F = femme. R : nombre de récidives. Délai : entre le début de la dernière poussée et l'application du test. TML : test de migration leucocytaire.  
 IF : immunofluorescence. SD toxo : sérodiagnostic toxoplasmique en U.I. (test de lyse).  
 Cort : corticothérapie.



## B. LE TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Quatre tableaux doublés d'histogrammes indiquent la valeur des index de migration. Un index est anormal s'il est exclus de l'intervalle 0,80 - 1,20.

1. Répartition des index normaux et anormaux entre chorioretinites actives et cicatrisées.
2. Répartition des index en fonction des deux formes cliniques, chorioretinites récidivantes et chorioretinites n'ayant présenté qu'une seule poussée présumée.
3. Répartition des index entre formes actives et cicatrisées au cours des chorioretinites n'ayant présenté qu'une seule poussée présumée.
4. Répartition des index entre formes actives et cicatrisées au cours des chorioretinites récidivantes.



1. Répartition globale des index normaux et anormaux entre CHORIORETINITES ACTIVES et CICATRISÉES.

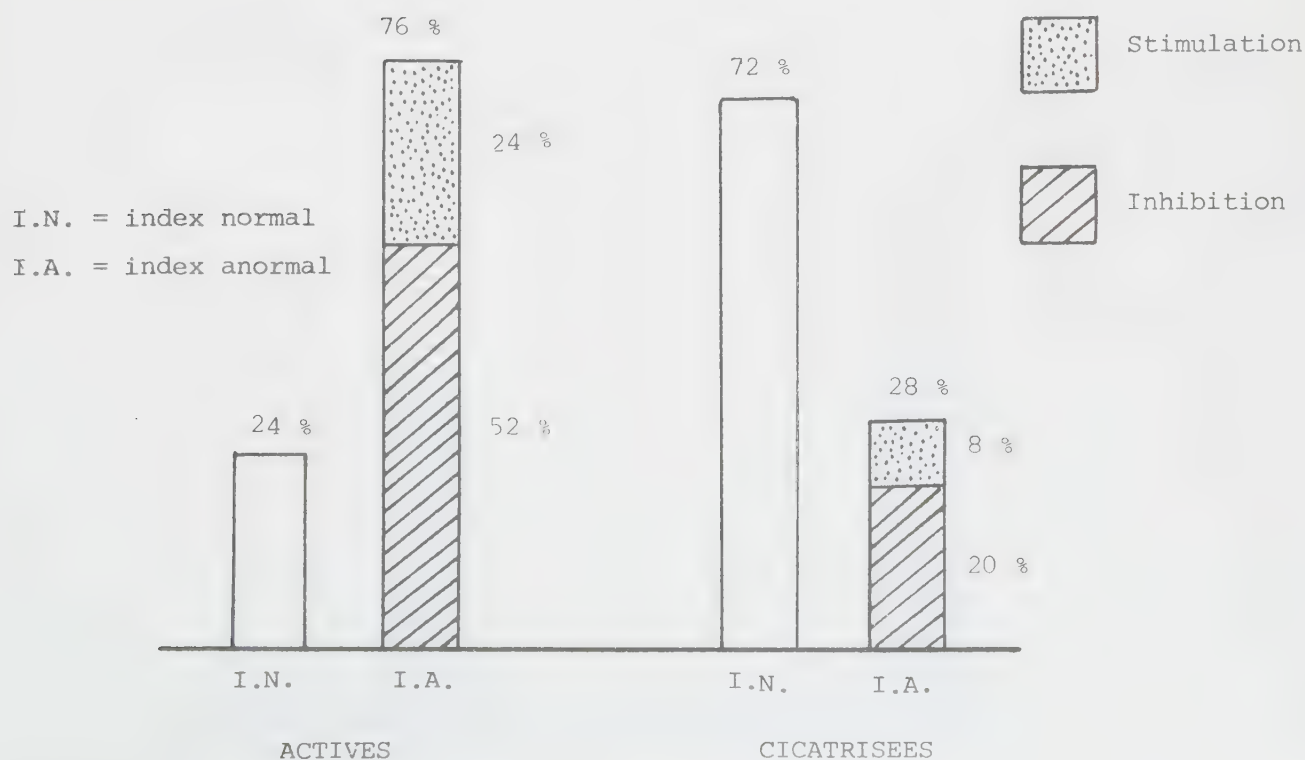
Un index anormal est plus fréquent au cours d'une chorioretinite active (76 %) que cicatrisée (28 %).

a) Tableau :

|             | Index normal | Index anormal                           |
|-------------|--------------|-----------------------------------------|
| Actives     | 10           | 31<br>10 stimulations<br>21 inhibitions |
| Cicatrisées | 18           | 7<br>2 stimulations<br>5 inhibitions    |

$$\chi^2 = 12,48 \text{ avec } p \text{ inférieur à } 0,0005$$

b) Histogramme : chorioretinites ACTIVES et CICATRISÉES.





2. Répartition des index normaux et anormaux en fonction des deux formes cliniques, chorioretinites RECIDIVANTES et chorioretinites n'ayant fait qu'une SEULE POUSSEE.

Un index anormal est très fréquent après les récides (70 %), moins lors d'une première poussée (43 %).

a) Tableau

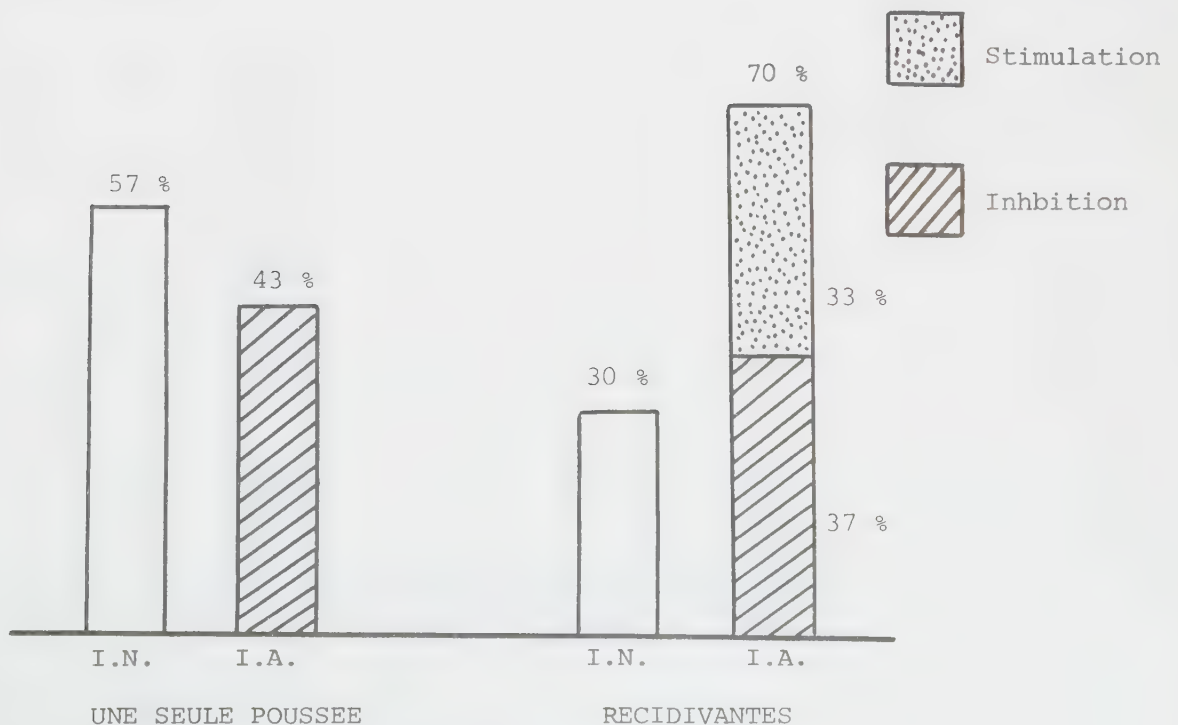
|                   | Index normal | Index anormal                                           |
|-------------------|--------------|---------------------------------------------------------|
| Une seule poussée | 17           | 13 <div>0 stimulation</div> <div>13 inhibitions</div>   |
| Récidivantes      | 11           | 25 <div>12 stimulations</div> <div>13 inhibitions</div> |

$$\chi^2 = 4,62 \text{ avec } p \text{ inférieur à } 0,05$$

b) Histogramme : Chorioretinites n'ayant présenté qu'une SEULE POUSSEE et chorioretinites RECIDIVANTES.

I.N. = index normal

I.A. = index anormal





3. Répartition des index normaux et anormaux entre formes ACTIVES et CICATRISÉES au cours des chorioretinites n'ayant présenté qu'une SEULE POUSSÉE.

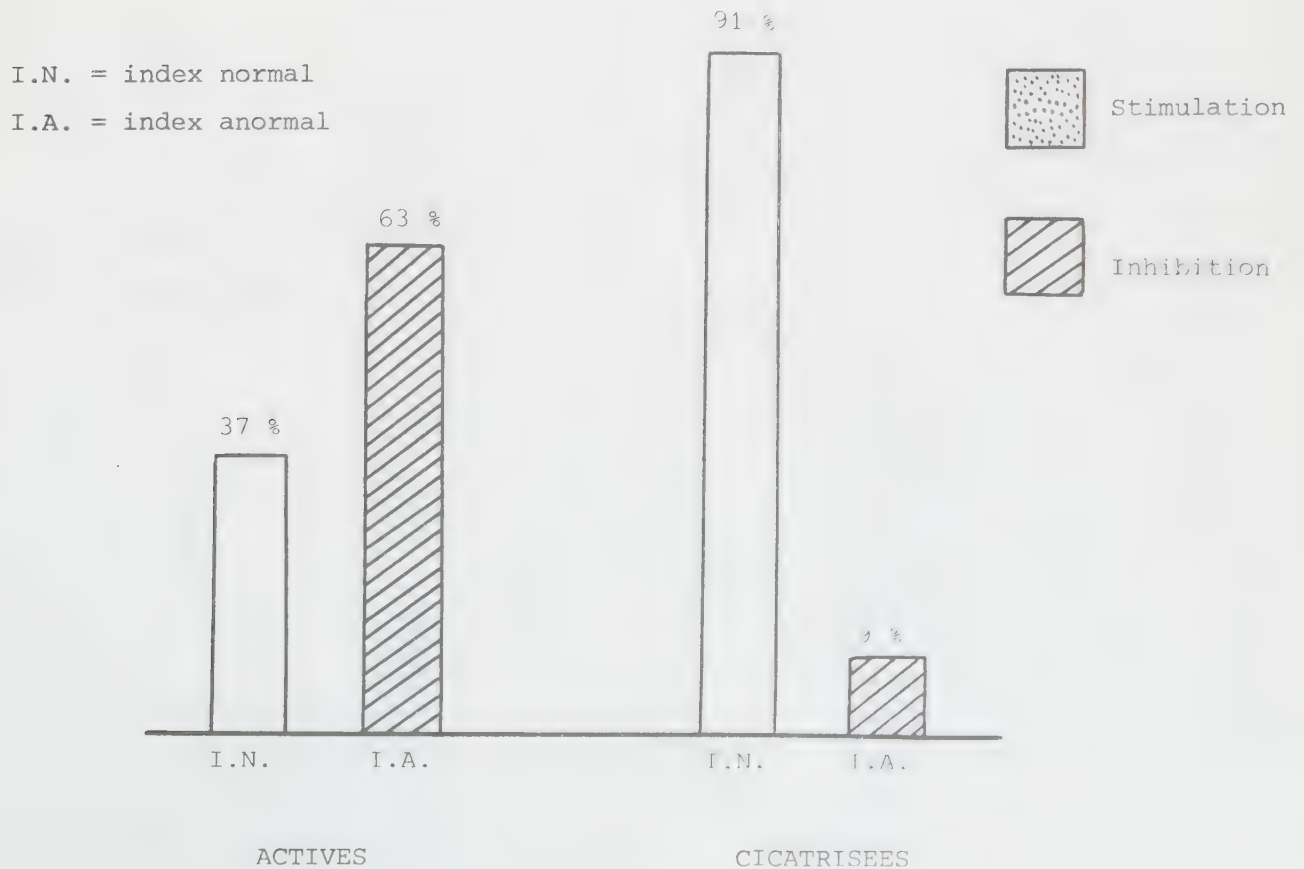
Un index anormal est plus fréquent dans les formes actives (63 %) que cicatrisées (9 %).

a) Tableau :

|             | Index normal | Index anormal                                                                       |
|-------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Actives     | 7            | 12 <div>             0 stimulation<br/>             12 inhibitions           </div> |
| Cicatrisées | 10           | 1 <div>             0 stimulation<br/>             1 inhibition           </div>    |

$$\chi^2 = 8,43 \text{ avec } p \text{ inférieur à } 0,005 - \text{ corrigé } 6,33 \text{ avec } p \text{ inférieur à } 0,0025$$

b) Histogramme : formes ACTIVES et CICATRISÉES des chorioretinites n'ayant présenté qu'une SEULE POUSSÉE.





4. Répartition des index normaux et anormaux entre formes ACTIVES et CICATRISÉES au cours des chorioretinites RÉCIDIVANTES.

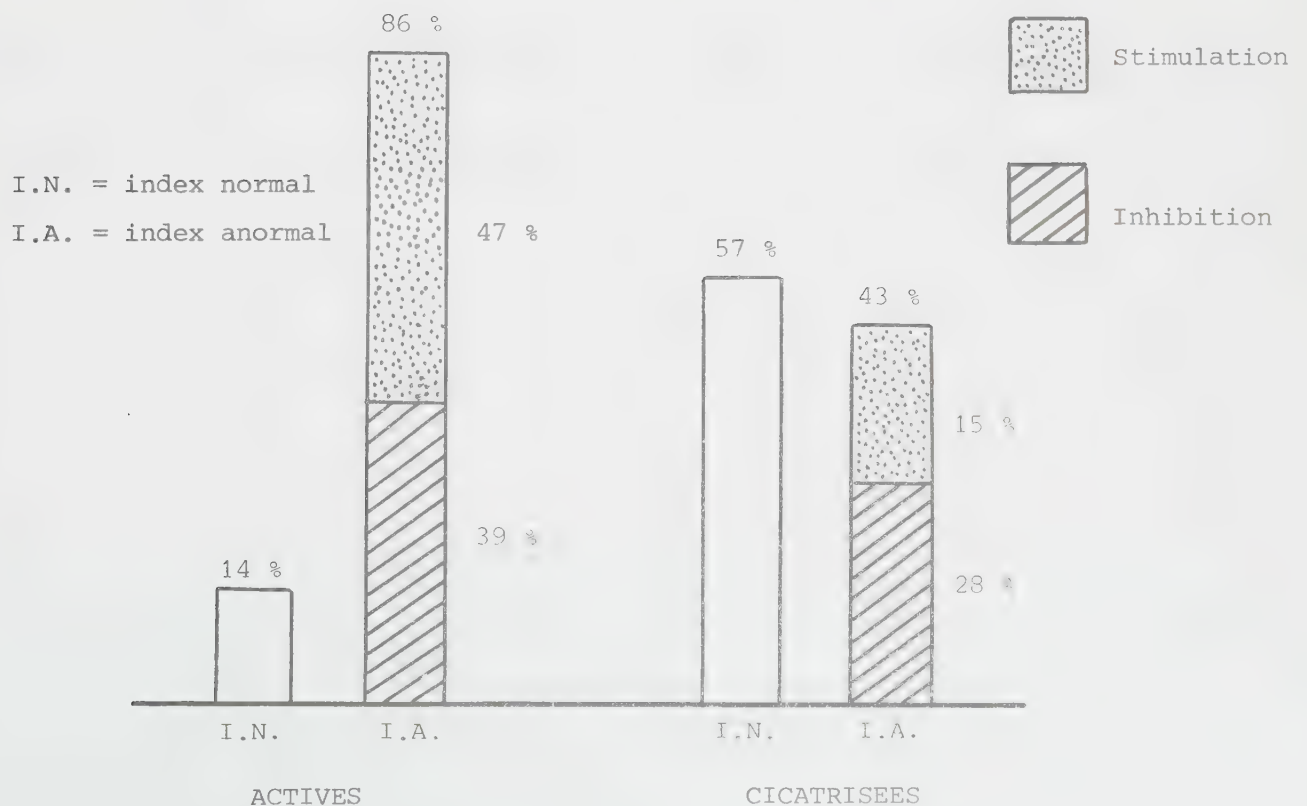
Un index anormal est plus fréquent dans les formes actives (86 %) que cicatrisées (43 %).

a) Tableau :

|             | Index normal | Index anormal                                                                        |
|-------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Actives     | 3            | 19 <div>             10 stimulations<br/>             9 inhibitions           </div> |
| Cicatrisées | 8            | 6 <div>             2 stimulations<br/>             4 inhibitions           </div>   |

$$\chi^2 = 6,02 \text{ corrigé avec } p \text{ inférieur à } 0,025$$

b) Histogramme : Formes ACTIVES et CICATRISÉES des chorioretinites RÉCIDIVANTES.





### C. RELATION ENTRE IMMUNOFLUORESCENCE ET INDEX DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Le titre des anticorps sériques dirigés contre la rétine est confronté à la valeur de l'index de migration leucocytaire dans les quatre éventualités suivantes, résumées chacune par un tableau :

1. Premières poussées actives
2. Premières poussées cicatrisées
3. Récidives actives
4. Récidives cicatrisées

Les sérologies basses sont inférieures ou égales à la dilution 1/200.

Les fortes sérologies sont supérieures ou égales à la dilution 1/400.



1. Parmi les formes ACTIVES des chorioretinites n'ayant présenté qu'UNE SEULE POUSSÉE, dont 63 % avaient un index de migration anormal, on relève 31 % de cas avec un titre d'anticorps sériques élevé, c'est-à-dire supérieur ou égal à 1/400.

|                        | Index normal | Index anormal |
|------------------------|--------------|---------------|
| Dilution 1/100 à 1/200 | 6            | 7             |
| Dilution 1/400 à 1/800 | 1            | 5             |

Commentaires :

. 83 % des fortes sérologies se voient avec un index anormal et 17 % avec un index normal.

. 54 % des sérologies basses se voient avec un index anormal et 46 % avec un index normal.

. 42 % des index anormaux se voient avec une sérologie forte et 58 % avec une sérologie basse.

. 14 % des index normaux se voient avec une forte sérologie et 86 % avec une sérologie basse.

Donc,

La présence d'une sérologie forte s'associe fréquemment à un index de migration anormal, de même un index normal avec une sérologie basse.

Mais la réciproque n'est pas vraie, c'est-à-dire,

qu'un index de migration anormal n'implique pas obligatoirement une forte sérologie, de même qu'une sérologie basse n'implique pas un index normal.



2. Parmi les formes CICATRISÉES des chorioretinites n'ayant présenté qu'UNE SEULE POUSSÉE, les index de migration restant toujours normaux dans les cas confrontés à la sérologie, 80 % ont une sérologie basse et 20 % une sérologie élevée.

|                        | Index normal | Index anormal |
|------------------------|--------------|---------------|
| Dilution 1/100 à 1/200 | 8            | 0             |
| Dilution 1/400 à 1/800 | 2            | 0             |

Commentaires :

Les formes cicatrisées des chorioretinites n'ayant fait qu'une seule poussée présentent un index normal et une sérologie basse.



3. Parmi les formes ACTIVES des chorioretinites RECIDIVANTES, dont 86 % avaient un index de migration anormal, on note 66 % de cas avec un titre d'anticorps sériques élevé.

|                        | Index normal | Index anormal |                                            |
|------------------------|--------------|---------------|--------------------------------------------|
| Dilution 1/100 à 1/200 | 1            | 6             | <div>3 stim.</div> <hr/> <div>3 inh.</div> |
| Dilution 1/400 à 1600  | 2            | 12            | <div>6 stim.</div> <hr/> <div>6 inh.</div> |

Commentaires :

. 86 % des fortes sérologies se voient avec un index anormal, aussi bien en stimulation qu'en inhibition, et 14 % avec un index normal.

. 86 % des sérologies basses se voient avec un index anormal, aussi bien en stimulation qu'en inhibition, et 14 % avec un index normal.

. 33 % des index anormaux se voient avec une sérologie basse, et 66 % avec une forte sérologie.

. 66 % des index normaux se voient avec une sérologie forte, et 33 % avec une sérologie basse.

Donc,

Là encore, comme dans les premières poussées, la présence d'une forte sérologie s'associe à un index de migration anormal, mais la réciproque n'est pas vraie, de même, une sérologie basse n'implique pas un index normal.

Cependant, à la différence des premières poussées, un index normal ne s'associe pas obligatoirement à une sérologie basse.



4. Parmi les formes CICATRISEES des chorioretinites RECIDIVANTES, dont 43 % présentent un index de migration anormal, on relève 57 % de cas avec un titre d'anticorps sériques élevé.

|                         | Index normal | Index anormal                                                      |         |        |
|-------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| Dilution 1/100 à 1/200  | 4            | 2 <table><tr><td>1 stim.</td></tr><tr><td>1 inh.</td></tr></table> | 1 stim. | 1 inh. |
| 1 stim.                 |              |                                                                    |         |        |
| 1 inh.                  |              |                                                                    |         |        |
| Dilution 1/400 à 1/1600 | 4            | 4 <table><tr><td>1 stim.</td></tr><tr><td>3 inh.</td></tr></table> | 1 stim. | 3 inh. |
| 1 stim.                 |              |                                                                    |         |        |
| 3 inh.                  |              |                                                                    |         |        |

Commentaires :

. 50 % des fortes sérologies s'accompagnent d'un index de migration anormal et 50 % d'un index normal.

. 33 % des sérologies basses se voient avec un index anormal et 66 % avec un index normal.

. 66 % des index anormaux s'accompagnent d'une forte sérologie et 33 % d'une sérologie basse.

. 50 % des index normaux se voient avec une sérologie basse et 50 % avec une forte sérologie.

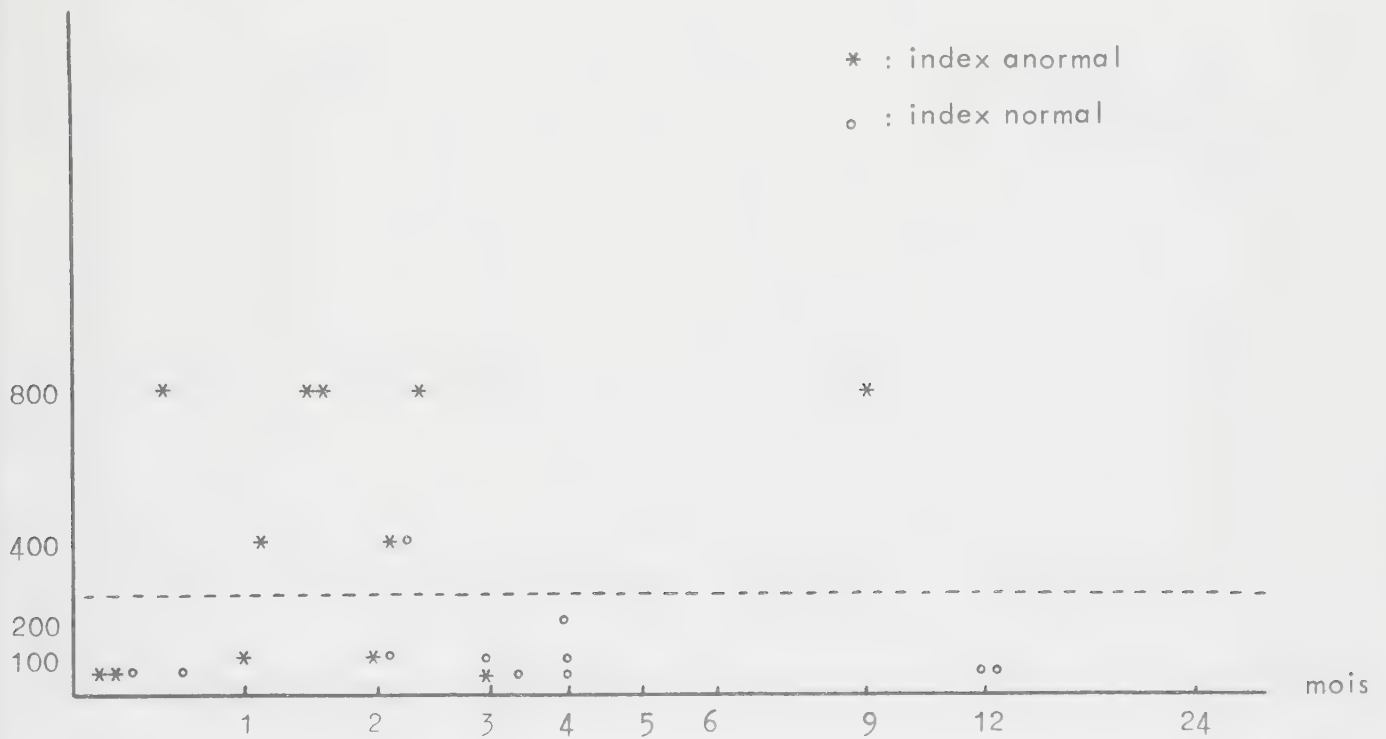
Donc,

Il n'apparaît aucune relation évidente entre index de migration et sérologie au cours des chorioretinites récidivantes cicatrisées.



## REPARTITION DES INDEX ET SEROLOGIES DANS LE TEMPS

Choriorétinites n'ayant présenté qu'une seule poussée

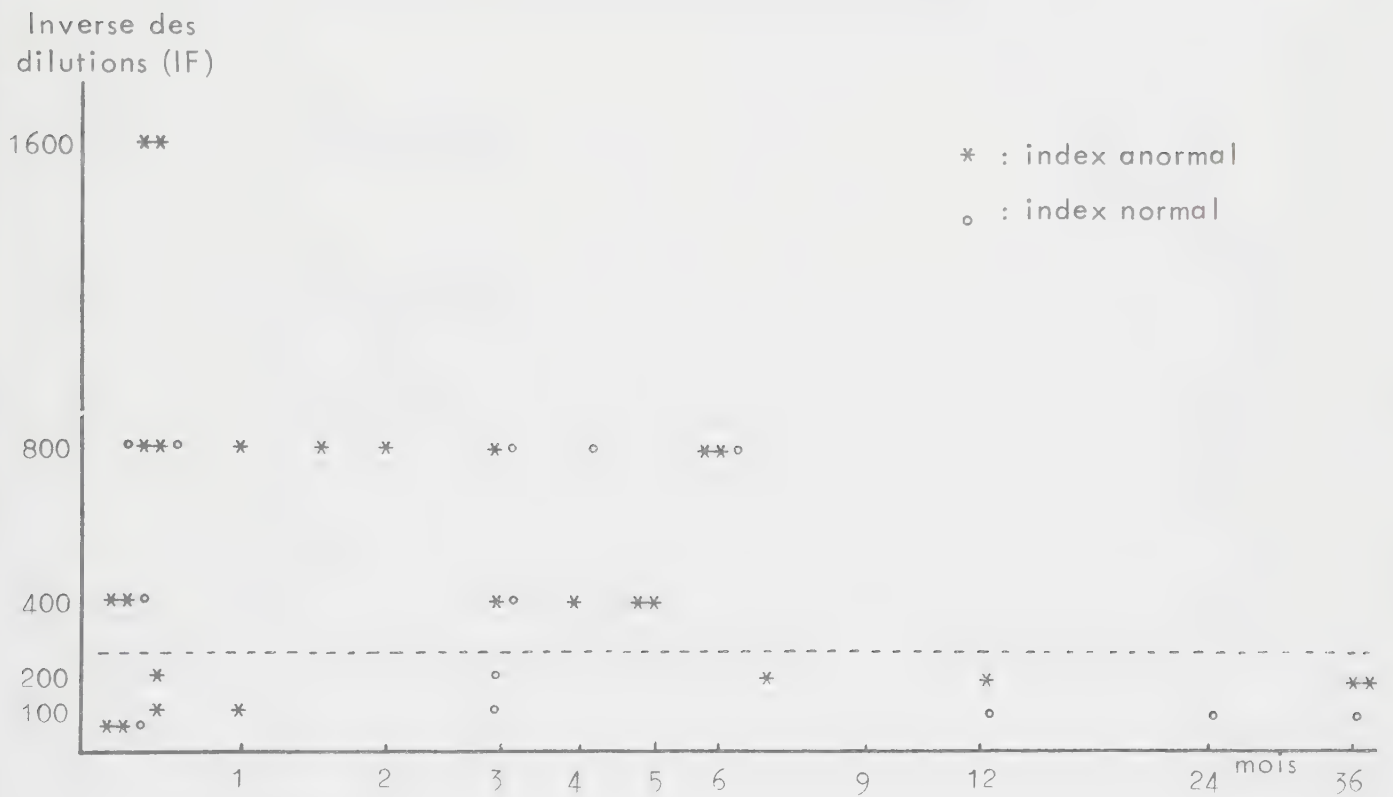
Inverse des  
dilutions (IF)

La ligne en pointillés marque la séparation des basses et fortes sérologies.



## REPARTITION DES INDEX ET SEROLOGIES DANS LE TEMPS

Choriorétinites récidivantes



La ligne en pointillés marque la séparation des basses et fortes sérologies.



#### D. CORRELATIONS AVEC LES AUTRES ANTIGENES

Trois tableaux doublés de graphiques comparent les valeurs des index de migration leucocytaire obtenus en présence d'antigènes extraits de :

1. Rétine et coeur humains,
2. Rétine humaine et antigène S de rétine bovine,
3. Rétine humaine et toxoplasme.



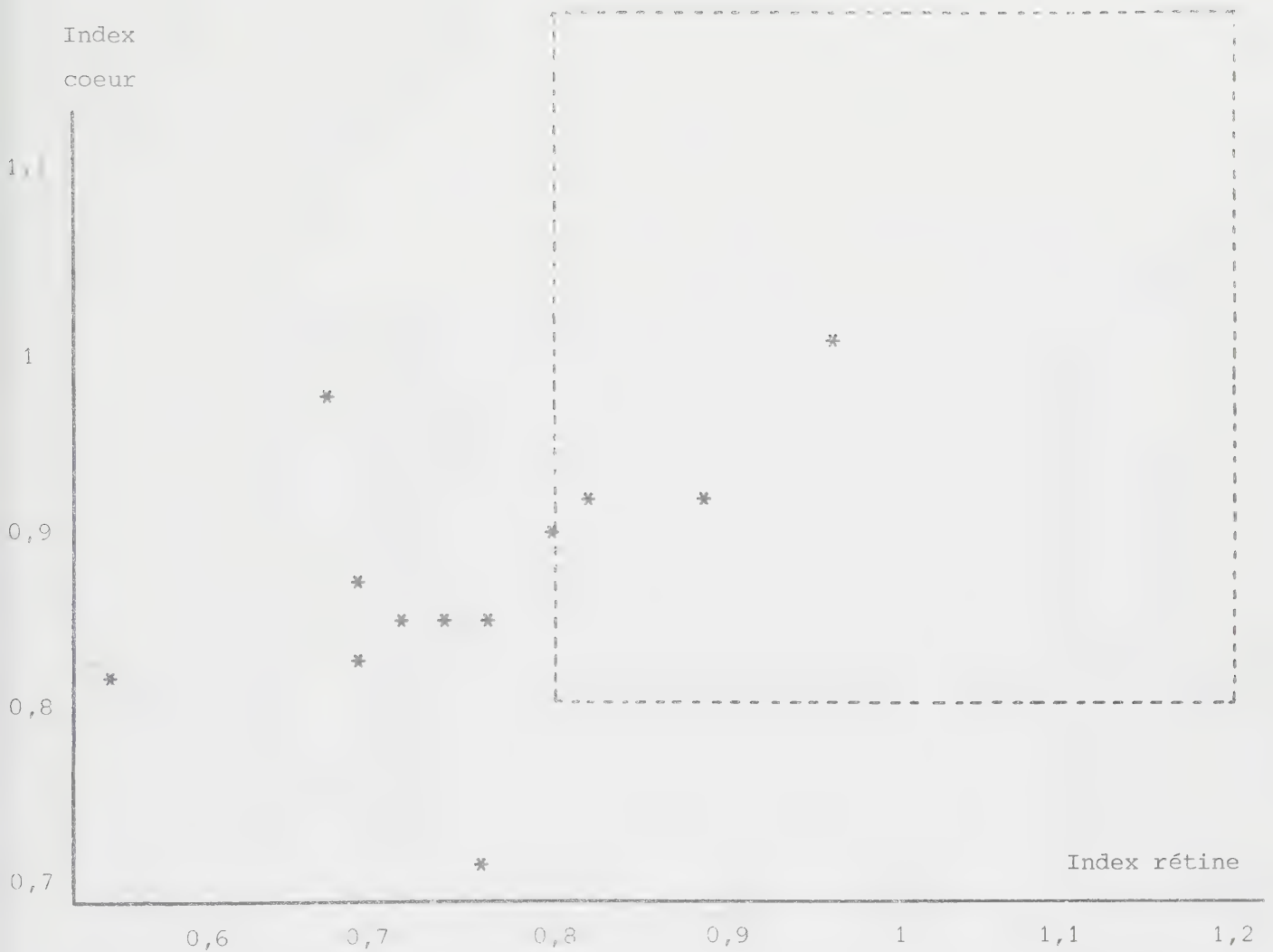
## 1. RETINE ET COEUR HUMAINS

a) Tableau :

|                  | Index rétine | Index coeur |
|------------------|--------------|-------------|
| J. Alain         | 0,54         | 0,82        |
| C. Jean Luc      | 0,66         | 0,98        |
| E. Anne          | 0,68         | 0,87        |
| N. Brigitte      | 0,68         | 0,83        |
| G. Charles       | 0,71         | 0,85        |
| M. Marc          | 0,73         | 0,85        |
| S. Denis         | 0,75         | 0,70        |
| L. Jean Hugues   | 0,76         | 0,85        |
| B. Jean François | 0,79         | 0,90        |
| R. Hélène        | 0,82         | 0,92        |
| G. Marcelle      | 0,89         | 0,92        |
| V. Michel        | 0,95         | 1,01        |
| S. Gaelle        | 1,13         | 0,99        |
| S. Marc          | 1,24         | 1,09        |



b) Graphique : Corrélations antigéniques, Rétine et Coeur humains.



En abscisse : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène de rétine humaine.

En ordonnée : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène de coeur.

Le carré en pointillés représente la limite des index normaux et anormaux.



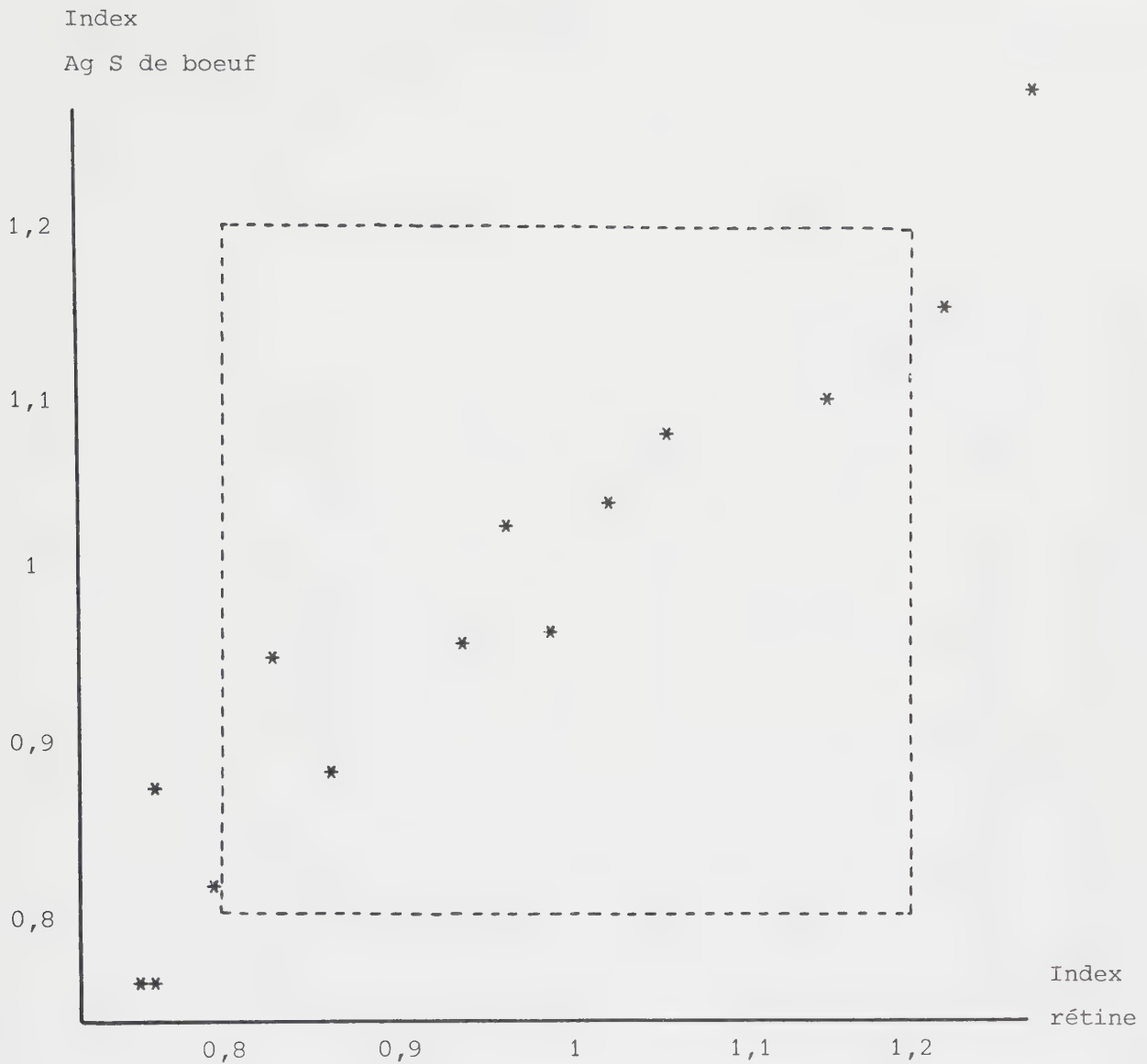
## 2. RETINE HUMAINE ET ANTIGENE S DE RETINE BOVINE

a) Tableau :

|                | Index rétine | Index Ag S de boeuf |
|----------------|--------------|---------------------|
| D. Murielle    | 0,75         | 0,76                |
| D. Paulette    | 0,75         | 0,76                |
| A. Dominique   | 0,76         | 0,88                |
| M. Florence    | 0,80         | 0,81                |
| K. Jeanne      | 0,82         | 0,95                |
| B. Agnès       | 0,85         | 0,88                |
| S. Jean Marc   | 0,93         | 0,95                |
| B. Mehdi       | 0,96         | 1,02                |
| A. Martine     | 0,98         | 0,96                |
| R. Anne        | 1,03         | 1,03                |
| A. Jean Paul   | 1,06         | 1,07                |
| J. Alain       | 1,15         | 1,09                |
| B. Marlène     | 1,22         | 1,14                |
| L. René Pierre | 1,27         | 1,27                |



b) Graphique : Corrélations antigéniques, Rétine humaine/Antigène S de boeuf.



En abscisse : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène de rétine humaine.

En ordonnée : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène S de rétine bovine.

Le carré en pointillés représente la limite des index normaux et anormaux.



## 3. RETINE HUMAINE ET TOXOPLASME

a) Tableau :

|               | Index rétine | Index toxoplasme |
|---------------|--------------|------------------|
| A. Dominique  | 0,76         | 0,64             |
| M. Florence   | 0,80         | 0,95             |
| K. Jeanne     | 0,82         | 1,02             |
| R. Eric       | 0,85         | 0,85             |
| D. Chrystelle | 0,89         | 1,02             |
| S. Jean Marc  | 0,93         | 0,96             |
| B. Mehdi      | 0,96         | 1,41             |
| R. Anne       | 1,01         | 0,92             |
| A. Jean Paul  | 1,06         | 1,01             |
| P. Valérie    | 1,07         | 1,27             |
| J. Benoît     | 1,09         | 1,04             |
| J. Alain      | 1,15         | 1,00             |

b) Graphique :

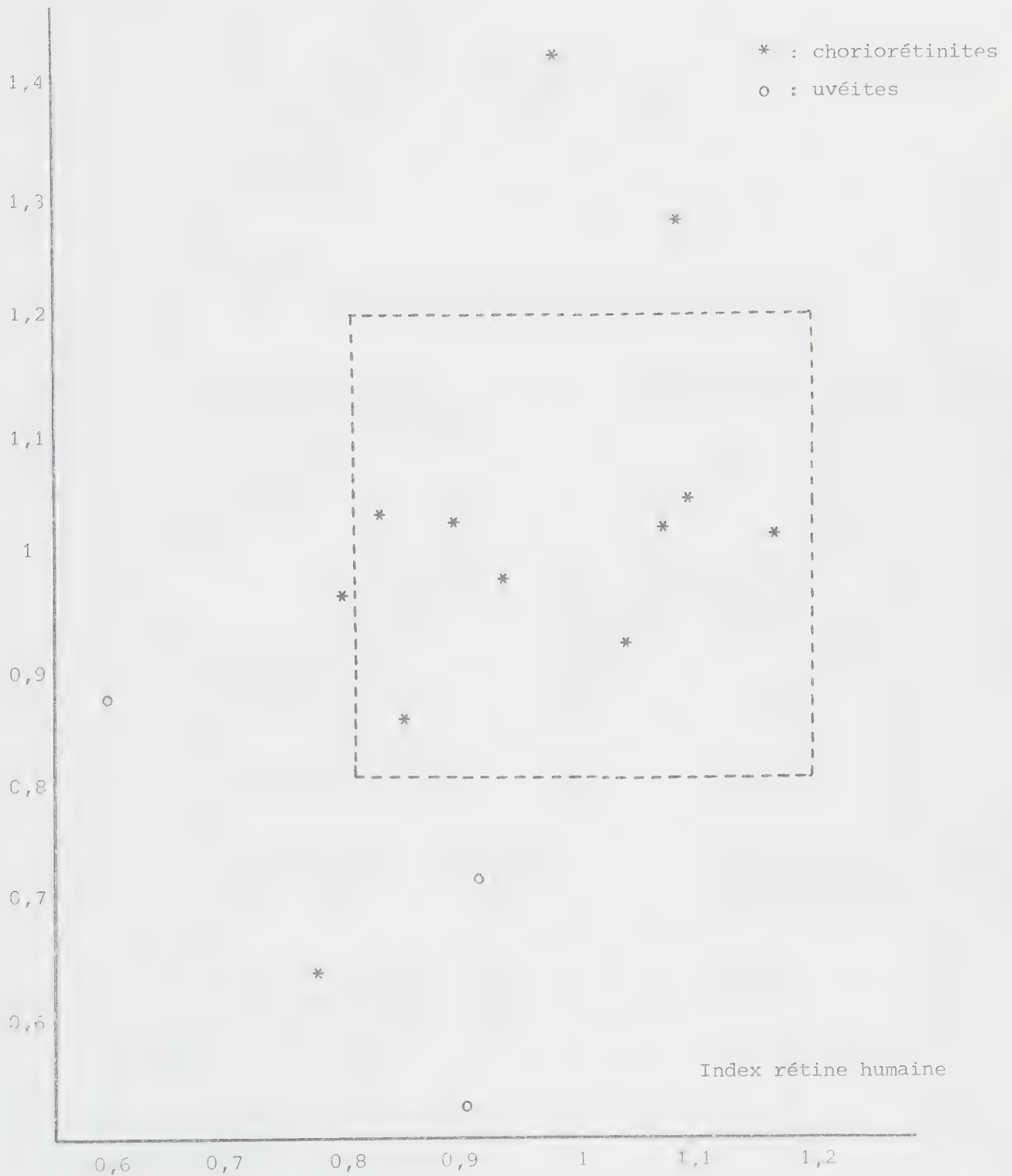
. En abscisse : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène rétinien.

. En ordonnée : la valeur de l'index de migration en présence d'antigène toxoplasmique.

Le carré en pointillé représente la limite des index normaux et anormaux.



Index  
Toxoplasme





## E. REMARQUE SUR LA TOXOPLASMOSE

1. Une sérologie toxoplasmose positive est statistiquement plus fréquente chez les sujets atteints de chorioretinite (74 %) que chez les témoins (50 %) :

|                 | Sérologie (+) | Sérologie (-) |
|-----------------|---------------|---------------|
| Chorioretinites | 37            | 13            |
| Témoins         | 5             | 5             |

$$\chi^2 = 11,5 \text{ avec } p \text{ inférieur à } 0,001$$

2. Un test de migration leucocytaire anormal en présence d'antigène toxoplasmique semblerait par contre plus fréquent chez les témoins (33 %) que chez les sujets atteints de chorioretinite (25 %), mais les effectifs sont trop peu nombreux pour permettre une conclusion statistiquement significative :

|                 | Index anormal | Index normal |
|-----------------|---------------|--------------|
| Chorioretinites | 3             | 9            |
| Témoins         | 2             | 4            |

3. Il ne paraît pas exister de corrélation entre test de migration et sérologie toxoplasmiques comme l'avaient déjà signalé GAINSES, KRAHENBUHL et REMINGTON (18) :

|               | Index anormal | Index normal |
|---------------|---------------|--------------|
| Sérologie (+) | 3             | 5            |
| Sérologie (-) | 0             | 4            |



## IV - D I S C U S S I O N

## A. LE TEST DE MIGRATION DES LEUCOCYTES EN PRESENCE D'ANTIGENE DE RETINE HUMAINE

L'utilisation du test de migration des leucocytes (TML) permet de révéler l'existence d'une sensibilisation lymphocytaire aux antigènes rétinien dans un grand nombre de chorioretinites.

Elle est plus fréquemment rencontrée en période active (76 %) que cicatrisée (28 %) et au cours des récurrences (70 %) que lors des premières poussées (43 %).

Les premières poussées ne donnent que des réponses en inhibition, 63 % des formes actives et 9 % des formes cicatrisées.

Les chorioretinites récurrentes présentent 86 % de tests anormaux dans les formes actives, dont 39 % en inhibition et 47 % en stimulation, et 43 % de tests anormaux dans les formes cicatrisées, dont 28 % d'inhibition et 15 % de stimulation.

La signification d'une réponse en stimulation plutôt qu'en inhibition, au cours des chorioretinites récurrentes, n'est pas connue.

Elle ne se voit qu'au cours des récurrences et ne semble pas entrer en rapport avec un caractère clinique ou évolutif particulier.

Au sein d'un même groupe évolutif, on ne peut mettre en évidence de différence sémiologique entre les sujets ayant un index normal ou anormal, quant à la taille et le nombre des foyers de chorioretinite, la présence d'une hyalite ou d'une réaction du segment antérieur.

La seule corrélation entre index et aspect clinique ne peut s'établir que sur l'aspect évolutif de la maladie, c'est-à-dire, actif ou cicatrisé, en première poussée présumée ou récurrent.

La persistance d'un index anormal est plus longue après les récurrences qu'en cas de première poussée.



Cette étude présente quelques différences avec celle de HENLEY et LEOPOLD :

- . Ces auteurs ne disposent que de trente deux cas dont ne sont faits mention ni les modalités évolutives, ni le délai d'application du test.
- . Par ailleurs, l'antigène utilisé, à des doses plus élevées (0,2 mg/ml), provient d'un surnageant de rétine broyée, ce qui libère des éléments intracellulaires non spécifiques.
- . Cet antigène est placé dans les chambres de migration et non dans le milieu de culture avant centrifugation, favorisant ainsi une inertie initiale de la migration des polynucléaires.
- . Seules des réactions d'inhibition sont décrites.
- . Enfin, ils ont constaté le même nombre d'index anormaux en cas de chorioretinites actives ou cicatrisées.

#### B. L'IMMUNOFLOUORESCENCE INDIRECTE SUR COUPE DE RETINE

Nous avons obtenu des réactions positives chez les témoins jusqu'à la dilution 1/50. Nous retiendrons donc comme positifs les titres supérieurs à cette dilution.

On peut diviser les chorioretinites en deux groupes :

- . Les mauvais répondeurs à l'antigène rétinien qui gardent une sérologie basse,
- . Et les bons répondeurs qui présentent une sérologie élevée.

La réponse humorale prend les caractères d'une réponse anamnétique en cas de récurrence, plus rapide, plus intense et plus longue.

Il existe une bonne corrélation entre l'immunofluorescence et les périphlèbites à distance du foyer, puisque les six patients ayant des périphlèbites ont des titres de dilution supérieurs ou égaux à 1/400.

Cela pose l'hypothèse de la participation d'un éventuel phénomène d'Arthus.



### C. RELATION ENTRE IMMUNOFLUORESCENCE ET TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE (TML)

Une réponse humorale positive se voit dans la majorité des cas avec un index anormal, mais la réciproque n'est pas vraie.

Pour être bon répondeur en immunofluorescence, il faut être bon répondeur en TML.

Un TML normal s'associe volontiers à une sérologie basse dans les premières poussées, mais non plus dans les récidives où il peut se voir avec une sérologie élevée.

Une sérologie basse n'implique pas un TML normal.

### D. CORRELATION AVEC LES AUTRES ANTIGENES

1. La confrontation des résultats des TESTS DE MIGRATION (TML) obtenus en présence d'antigènes différents semble reconnaître la spécificité de l'immunité anti-rétine ainsi mise en évidence.

En effet, il n'y a pas de réactivité croisée entre les antigènes de rétine et de coeur humains, puisque neuf des dix sujets ayant un TML anormal à la rétine, ont un TML normal au coeur.

D'ailleurs, il n'existe pas de cas de TML normal à la rétine et anormal au coeur. Tous les TML au coeur sont normaux, sauf un qui ne l'est pas également à la rétine : antigénicité croisée dans ce cas particulier, ou réaction faussement positive ?

De même, il ne semble pas exister d'antigénicité croisée entre toxoplasme et rétine. La dissociation complète des résultats des TML vis à vis des antigènes rétiniens et toxoplasmiques, dans le cas des chorioretinites mais aussi des autres uvéites, vérifie l'idée que l'immunité dirigée contre la rétine est bien distincte de celle contre le toxoplasme.

Par contre, une bonne corrélation existe entre les TML en présence d'antigène de rétine humaine et bovine. Cinq des six sujets ayant un TML anormal à la rétine humaine ont également un TML anormal à l'antigène S de rétine bovine.

De plus, tous les TML normaux à la rétine humaine, le sont aussi à l'antigène S de rétine bovine.



2. Les résultats de l'IMMUNOFLUORESCENCE ont été comparés à ceux obtenus en hémagglutination passive, sur globules rouges de mouton recouverts d'antigène S de rétine bovine.

Nous remercions M. FAURE, de la Clinique Ophtalmologique de l'Hôtel Dieu de Paris, d'avoir pratiqué ces dosages dans le sérum de nos patients.

La corrélation est statistiquement significative avec l'antigène S de rétine bovine ( $r = 0,376$  avec  $p$  inférieur à  $0,01$ ), mais ne l'est plus avec l'alpha cristalline de boeuf.

Cette bonne corrélation avec un antigène purifié de rétine bovine indique que la réaction d'immunofluorescence, telle que nous la décrivons, est bien spécifique des antigènes rétinien.

Dans le cas présent, la sensibilité de l'immunofluorescence est meilleure que celle de l'hémagglutination (77 % de positivité contre 14 %).

#### E. CONFRONTATION ENTRE TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE ET SEROLOGIE TOXOPLASMIQUES

Il n'y a aucune corrélation entre le test de migration leucocytaire en présence d'antigènes toxoplasmiques et la sérologie toxoplasmique comme l'ont déjà montré GAINSES, KRAHENBUHL et REMINGTON (18).

La stabilité de la sérologie toxoplasmique pendant une poussée de chorioretinite serait un argument contre l'allergie au toxoplasme et plaiderait plutôt en faveur d'un processus immun étranger à l'immunité anti-toxoplasmique.

#### F. VALEUR ET SIGNIFICATION DE LA REACTION AUTO-IMMUNE DANS LES CHORIORETINITES

La nature primitivement auto-immune de la maladie est peu vraisemblable car :

- . Les maladies auto-immunes primaires spécifiques d'organe s'associent préférentiellement au groupe tissulaire HLA A1-B8 dont ne font partie les chorioretinites.



D'ailleurs, les chorioretinites ne s'associent à aucun antigène tissulaire particulier (6).

. De plus, il existe trop de tests négatifs comme l'avaient déjà souligné HENLEY et LEOPOLD (23). La sensibilité du test est-elle trop faible ?

Cette auto-immunité apparaît plus probablement secondaire.

Son rôle est à discuter : représente-t-elle une simple conséquence sans importance, ou un facteur aggravant ?

Nous avons vu qu'il existait aucune différence clinique entre les sujets présentant un index normal ou anormal au sein d'un même groupe évolutif.

Seules les périphlèbites se rencontrent chez les sujets ayant un titre d'anticorps sériques anti-rétine élevé : phénomène d'Arthus local ?

La survenue d'une poussée de chorioretinite pose le problème de l'intervention de facteurs déclenchants, dont la réaction auto-immune pourrait être un élément.

En effet, dans treize cas sur trente quatre, on a observé plusieurs foyers simultanés de chorioretinite au fond d'oeil.

Le plus souvent, il n'apparaît aucun facteur déclenchant manifeste. Toutefois, dans quelques cas, un interrogatoire minutieux peut retrouver la trace d'une infection intercurrente, souvent discrète, qui aurait pu provoquer un dérèglement immun passager à l'origine d'une poussée de chorioretinite.

Nous décrivons deux poussées dans les jours suivant une vaccination BCG et une cuti, et une poussée après vaccination variolique.

Cette intervention du BCG fait discuter l'intérêt de la BCG-thérapie utilisée parfois entre les récurrences, bien qu'expérimentalement O'CONNOR ait montré que le BCG exerçait un rôle préventif dans le déclenchement de la chorioretinite expérimentale après injection de toxoplasmes vivants dans l'espace suprachoroidien de l'oeil de lapin (40).

L'intervention de ces facteurs exogènes évoque l'idée d'un adjuvant dont le toxoplasme pourrait être un élément.

Les corticoides donnés par voie générale abrègent la durée d'une poussée de chorioretinite.

Nos résultats montrent qu'ils exercent une influence sur la valeur de l'index de migration.



Leurs effets varient selon la catégorie évolutive de chorioretinite :

. En cas de première poussée active, quatre des cinq patients sous corticothérapie ont un index normal contre trois parmi les treize non traités. Cette différence reste statistiquement significative (test factoriel exact de FISHER avec  $p$  inférieur à 0,05).

. Aucune remarque n'est possible pour les premières poussées cicatrisées, car aucun patient ne recevait de corticothérapie lors du test. De plus, les index étaient normaux sauf un.

. Parmi les récurrences actives, il n'existe pas de différence entre les sujets traités ou non.

. Mais, parmi les récurrences cicatrisées, les quatre patients traités ont tous un index normal, alors que seulement trois des dix huit non traités ont un index normal.

Cette différence est statistiquement significative.

Donc, les corticoides tendent à normaliser l'index de migration en cas de première poussée active et en cas de récurrence cicatrisée.

L'immunité semble trop fortement installée en cas de récurrence active pour subir l'influence des corticoides.



## V - C O N C L U S I O N

Il est possible, au cours des chorioretinites, de mettre en évidence une réaction immune, cellulaire, par le test de migration des leucocytes, et humorale, par immunofluorescence sur coupe de rétine, dirigée contre les antigènes rétinien. Elle est plus fréquemment observée en période active que cicatrisée, et au cours des récidives que lors des premières poussées.

Cette réaction paraît spécifique du tissu rétinien, en effet :

- . Il n'y a pas de corrélation des tests de migration leucocytaire en présence d'antigène rétinien et cardiaque, ce qui excluerait une réponse immune dirigée contre un constituant cellulaire non spécifique de la rétine. L'expérience n'a pas été répétée pour d'autres tissus.

- . De plus, il n'existe aucune corrélation des tests de migration en présence d'antigène rétinien et toxoplasmique, ce qui atteste que l'immunité anti-rétine ainsi mise en évidence n'est pas dirigée contre le toxoplasme. L'expérience n'a pas été répétée pour d'autres micro-organismes.

- . Par contre, on observe une bonne corrélation avec un antigène purifié de rétine bovine, à la fois :

- cellulaire, en comparant les tests de migration en présence d'antigène de rétine humaine et de cet antigène purifié de rétine bovine,
- et humorale, en confrontant les résultats de l'immunofluorescence sur coupe de rétine à ceux de l'hémagglutination passive utilisant ce même antigène purifié.

L'interprétation de cette réaction auto-immune est délicate :

Il ne s'agit vraisemblablement pas d'une auto-immunisation de type primaire, car :

- . Il existe trop de tests négatifs,
- . Les chorioretinites ne s'associent pas à l'Haplotype HLA A1-B8 plus fréquemment rencontré dans les maladies auto-immunes primaires spécifiques d'organe.



Le rôle aggravant de cette réaction auto-immune dans l'évolution de la maladie n'est pas explicite.

Bien qu'il n'y ait pas de différence clinique entre les chorioretinites avec test de migration normal et anormal au sein d'un même groupe évolutif, force est d'admettre que les corticoides diminuent conjointement la fréquence de la réaction auto-immune et la durée d'une poussée de chorioretinite.

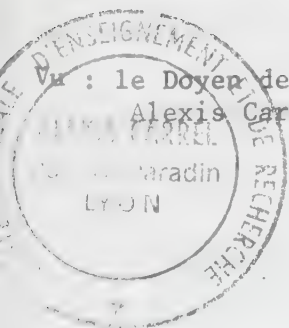
Les corticoides peuvent toutefois atténuer un autre phénomène immun indépendant et responsable de la maladie.

La participation de cette réaction auto-immune dans le déclenchement d'une poussée de chorioretinite est difficile à affirmer.

Le ou les véritables facteurs déclenchants des poussées de chorioretinite restent inconnus.

On ne peut dire actuellement si l'auto-immunité représente la cause première du déclenchement ou un élément parmi d'autres qui nous échappent encore.

Une analyse plus complète des antigènes rétiniens et des mécanismes immunitaires mis en jeu devrait permettre une meilleure compréhension de la maladie et lever le mystère étiopathogénique des chorioretinites vers de nouvelles possibilités thérapeutiques.



Vu : le Doyen de la Faculté de Médecine  
Alexis Carrel

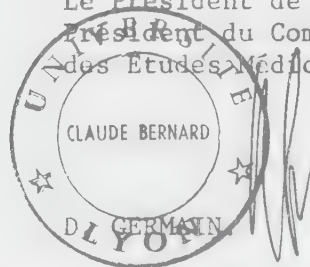
Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse,

HUGONNTER Auriol *[Signature]*

Vu et Permis d'imprimer  
LYON, le 19 FEV. 1979

Le Président de l'Université  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,





## B I B L I O G R A P H I E

1.- ARONSON S.B., Mc MASTER P.R.B.

Passive transfer of experimental allergic uveitis.

Arch. Ophth., 1971, 86, 557-563

2.- ARONSON S.B.

Annual review - The uvea.

Arch. Ophth., 1968, 79, 490-501

3.- ASHFORD J.J., LAMBLE J.W.

A detailed assessment procedure of anti-inflammatory effects of drugs on experimental immunogenic uveitis in rabbits.

Invest. Ophth., 1974, 13, 414-421

4.- BEHRENS M., MANSKI W.

Immunogenic uveitis in inbred rats.

Ophth. Res., 1973, 5, 31-40

5.- BENDIXEN G., SOBORG M.

Comments on the leukocyte migration technique as an in vitro method for demonstrating cellular hypersensibility in man.

J. Immunol., 1970, 104, 1551

6.- BERTRANS J., SPITZNAS M., ROMMELFANGER M.

Missing evidence for HLA antigen association with Eales disease, chorioretinitis, central serous retinopathy and malignant melanoma.

Invest. Ophth. Visual Sci., 1978, 17, 918-920

7.- BLOCH-MICHEL E., CARTRON J.P., HERMAN D., CAMPINCHI R.

Evaluation du taux sérique des immunoglobulines E totales au cours des affections allergo-immunologiques de l'oeil.

Arch. Opht., Paris, 1973, 565-572



- 8.- BONNET M., MOURIQUAND C., JALBERT M., LAURENT C.

Recherche de l'activité auto-immune de l'humeur aqueuse dans les uvéites endogènes récidivantes par le test d'activation des lymphocytes.

Bull. et Mém. de la Soc. Fr. Opht., 1970, 83<sup>e</sup> année, 56-66

- 9.- BONNET M., LAURENT C.

Recherche de l'activité auto-immune de l'humeur aqueuse et de l'iris dans les uvéites endogènes récidivantes par le test de stimulation lymphocytaire.

Ann. d'Oculist. (Paris), 1972, 205, 713-719

- 10.- BRADLEY R.E., MEREDITH T.A.

HLA B7 and presumed ocular histoplasmosis.

Amer. J. Ophth., 1978, 85, 859-861

- 11.- BRINKMAN C.J.J., BROEKHYUSE R.M.

Immunity after retinal detachment.

Amer. J. Ophth., 1978, 86, 260-265

- 12.- CAMPINCHI R.

L'uvéite phako-antigénique.

Clin. Opht., 1972, 5, 197-204

- 13.- CAMPINCHI R.

L'uvéite.

Arch. Opht., Paris, 1972, 32, 425-436

- 14.- DRISCOLL B.F., KIES M.W., ALVORD E.C.

Successful treatment of experimental allergic encephalomyelitis in guinea pig with homologous myelin basic protein.

J. Immunol., 1974, 112, 392-397

- 15.- ELSCHING A.

Studien zur sympathischen Ophthalmie.

II - Die Antigen-Wirkung des Augenpigmentes.

Graefes Arch., 1910, 76, 509-546

- 16.- ELSCHING A., SALUS R.

Studien zur sympathischen Ophthalmie.

IV - Die Antigen-Wirkung des Augenpigmentes.

Graefes Arch., 1911, 79, 428-441



17.- FAURE J.P., De KOZAK Y., DOREY C., TUYEN V.V.

Activité de différentes préparations antigéniques de la rétine dans l'induction de l'uvéïo-rétinite auto-immune expérimentale chez le cobaye.

Arch. Ophth., Paris, 1977, 37, 47-60

18.- GAINSES J.D., ARAUMO F.G., KRAHENBUHL J.L., REMINGTON J.S.

Simplified in vitro method for measuring delayed hypersensitivity to latent intracellular in man (toxoplasmosis).

J. Immunol., 1972, 109, 179-182

19.- HAMMER H., OLAH M.

Hypersensitivity towards alpha cristalline in the heterochromia syndrome.

Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophth., 1975, 197, 61-66

20.- HEMPLE E., TILGNER S.

Experimentelle Homo-immuno-uveitis (Chorioretinitis) durch Photorezeptoraussensegmente.

Klin. Mbl. Augenheilk., 174, 165, 630-632

21.- HENLEY W.L., LEOPOLD I.H., OKAS S.

Leukocyte migration inhibition in chronic ophthalmic disorders : diabetic retinopathy and effects of photocoagulation.

Amer. J. Ophth., 1973, 76, 279-283

22.- HENLEY W.L., OKAS S., LEOPOLD I.H.

Leukocyte migration inhibition in senil macular degeneration, Best's vitelliform degeneration and optic neuropathy.

Amer. J. Ophth., 1974, 77, 154-157

23.- HENLEY W.L., LEOPOLD I.H., OKAS S.

Leukocyte migration inhibition in chorioretinitis.

Infection and Immunity, 1974, 9, 839-842

24.- HENLEY W.L., OKAS S., LEOPOLD I.H.

Leukocyte migration inhibition by individual homologous antigens in uveitis.

Ophth. Res., 1975, 7, 129-132

25.- HENLEY W.L., OKAS S., LEOPOLD I.H.

Leukocyte migration inhibition by choroid an retina in retinal detachment.

Ophth. Res., 1975, 7, 129-132



26.- HESS C., RHOMER P.

Experimentelle Untersuchungen über Antikörper gegen Netzhautelemente.

II - Immunisatorisch erzeugte Antikörper gegen Netzhautelemente.

Arch. Augenheilk., 1906, 54, 41-52

III - Analyse der immunisatorisch erzeugte Antikörper gegen die Netzhautstäbchen.

Arch. Augenheilk., 1906, 54, 103-127

IV - Über Hetero-, Iso- und Auto-Antikörper des normalen Serums gegen Netzhautstäbchen.

Arch. Augenheilk., 1906, 54, 128-149

27.- KALSOW C.M., WACKER W.B.

Pineal gland involvement in retina induced experimental allergic uveitis.

Invest. Ophth. Visual Sci., 1978, 17, 774-783

28.- KIRBER M.W., KIRBER H.P., DUBIN I.N., CARSON B.A., SAVAGE A.M.

Response to experimental implantation of autologous iris tissue and to iris injuries.

Ophthalmologica, Basel, 1977, 174, 158-166

29. - De KOZAK Y., FAURE J.P., DOREY C., SAVOLDELLI M.

Application du test d'inhibition de la migration des macrophages chez le cobaye à l'étude des antigènes de la rétine.

Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1974, 125 C, 597-602

30- De KOZAK Y., FAURE J.P., ARDY H., THILLAYE B.

Suppression et traitement de l'uvéo-rétinite auto-immune expérimentale par injections d'extraits de rétine.

Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1978, 129 C, 73-88

31.- DE KOZAK Y.

Uvéo-rétinite auto-immune expérimentale : caractères histopathologiques et immunologiques. Immunothérapie spécifique.

Thèse Doct. Sciences, Paris 6, 1978.

32.- LEOPOLD I.H.

The role of lymphocyte (cell-mediated) immunity in ocular disease.

Amer. J. Ophth., 1973, 76, 619-631



33.- LOWRY O.H., ROSENBROUGH N.J., FARR A.L., RANDALL R.J.

Protein measurement with the folin phenol reagent.

J. Biol. Chem., 1951, 193, 265

34.- MARAK G.E., FONT R.L., ALEPSA F.P.

Experimental lens induced granulomatous endophthalmitis.

Mod. Prob. Ophth., 1974, 16, 75-79

35.- Mc MASTER P.R.B., WONG V.G., OWENS J.D.

Prevention of experimental allergic uveitis (treatment with methotrexate).

Arch. Ophth., 1975, 93, 835-837

36.- MISRA R., RAHI A.H.S., MORGAN G.

Immunopathology of the lens : humoral and cellular immune responses to homologous lens antigens and their roles in ocular inflammation.

Brit. J. Ophth., 1977, 61, 285-296

37.- MONIER J.C., SEPETJIAN M.

Auto-immunité. les faits, les mécanismes, les hypothèses.

Lyon Médical, 1974, 231, 99-121

38.-MONIER J.C & Coll.

Recherche qualitative et quantitative des auto-anticorps par immunofluorescence.

Lyon Médical, 1977, 237, 11-23, 77-85, 265-274, 371-389

39.- NORN M.S.

Immunoglobuline in endogenous uveitis.

Brit. J. Ophth., 1976, 60, 299-301

40.- O'CONNOR R., TABRARA K.F., NOZIK R.A.

effect of immunization with attenuated mycobacterium bovis on experimental toxoplasmic retinochoroiditis.

Amer. J. Ophth., 1975, 79, 641-647

41.- OKINAMI S., HAYASHI M.

HLA antigens in the patients with Behcet's disease, sarcoid uveitis and endogenous uveitis.

Acta Soc. Ophth. Jap., 1977, 81, 43-47



42.- ONIKI S., INOUE Y., KAWATA K.

Ocular Arthus reaction with reference to immunologic retinal vasculitis : its possible relation to Behcet's disease.

Jap. J. Ophth., 1976, 20, 41-50

43.- PAPAGEORGIO P.S., HENLEY W.L.

Production and characterization of migration inhibitory factor MIF of establishment lymphoid and non lymphoid cell lines.

J. Immunol., 1972, 108, 265

44.- RAHI A.H.S., GARNER A.

Immunopathology of the eye.

Blackwell Scientific Publ.

Oxford, 1976, 344p

45.- RENARD G.

Observation au microscope à balayage de la choroidite du cobaye.

Bull. Soc. Ophth. Fr., 1976, 37-39

46.- RIGAL D., REMY C., MONIER J.C.

Effet de l'histamine sur le test d'inhibition de la migration des leucocytes chez l'homme.

Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1977, 128 C, 3-42

47.- SAAVI M., MIETTINGEN R., HERVA E., TIILIKAINEN A.

Inheritance of acute anterior uveitis and HLA antigen 27.

Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophth., 1976, 198, 1-5

48.- SALLMANN L., MEYERS R.R., STONE S.H., LERNER E.M.

Retinal and uveal inflammation in monkeys following inoculation with homologous retinal antigen.

Arch. Ophth., 1969, 81, 374-382

49.- SANEFUJI M.

Cell-mediated immunity in uveitis.

II - Leukocyte migration inhibition test in Harada's disease.

Acta Soc. Ophth. Jap., 1974, 78, 306-310

III - Leukocyte migration inhibition test in Behcet's disease.

Acta Soc. Ophth. Jap., 1974, 78, 408-412



50.- SCHRECK E.

Weitere Versuche zum Nachweis eines spezifischen Erregers bei sympathischer Ophthalmie.

Graefes Arch., 1975, 193, 229-243

51.- SMOLIN G.

Effect of anti-lymphocyte serum on antibody forming cells.

Can. J. Ophth., 1977, 12, 54-59

52.- TAGAWA Y., SUGIURA S.

The association between Major Histocompatibility Antigens and Vogt Koyanagi Harada Syndrome.

Acta Soc. Ophth. Jap., 1976, 80, 486-490

53.- TILGNER S., STELZNER A.

Experimentelle allergische Chorioretinitis.

Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Expr. Ophth., 1977, 204, 113-123

54.- VADOT E.

Histoire naturelle des chorioretinites en foyer du pôle postérieur.

Thèse Méd., Lyon, 1977

55.- WACKER W.B., LIPTON M.M.

Experimental allergic uveitis.

I - Production in the guinea pig and rabbit by immunization with retina in adjuvant.

J. Immunol., 1968, 101, 318-331

II - Serologic and hypersensitive responses of the guinea pig following immunization with homologous retina.

J. Immunol., 1968, 101, 157-165

56.- WACKER W.B., BARBEE J.Y., Mc DONALD R.

Experimental allergic uveitis.

III - Manifestations produced in the guinea pig by immunization with homologous retina.

Invest. Ophth., 1968, 8, 381-392



57.- WACHER W.B., DONOSO L.A., KALSOW C.M., YANKEELOV J.A., ORGANISCIAK D.T.

Expérimental allergic uveitis.

Isolation, characterization and localisation of a soluble pathogenic antigen from bovine retina.

J. Immunol., 1977, 119, 1949-1958

58.- YOSHIDA, SONOZAKI, COTEN

The production of inhibitory migration factor by B and T cells of the guinea pig.

J. Exp. Med., 1973, 138, 784-797

-----





